

ep-245170

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER 87-315324/45
SECONDARY ACCESSION C87-134093
TITLE New 11-alkynyl:phenyl-substd. 19-nor-steroid
derivs. - with hormone mimicking and
antagonising activities, useful e.g. as
contraceptives and for treating hormone
dependent cancer
DERWENT CLASSES B01
PATENT ASSIGNEE (ROUS) ROUSSEL-UCLAF
INVENTORS KLICH M, PHILIBERT D, TEUTSCH JG.
PRIORITY 86.05.06 86FR-006517
NUMBERS 8 patent(s) 11 country(s)
PUBLICATION DETAILS EP-245170 A 87.11.11 * (8745) F
R: CH DE GB IT LI NL SE
FR2598421 A 87.11.13 (8802)
JP62294694 A 87.12.22 (8805)
HUT044793 T 88.04.28 (8821)
EP-245170 B 89.11.29 (8948) F
R: CH DE GB IT LI NL SE
DE3761051 G 90.01.04 (9003)
US4912097 A 90.03.27 (9018)
JP2660404 B2 97.10.08 (9745) 61p
C07J-001/00
Previous Publ. JP62294694
CITATIONS EP-104387; EP--57115; FR2377418; WO8303099
APPLICATION DETAILS 87EP-401018 87.05.04
86FR-006517 86.05.06
87JP-109059 87.05.06
87US-044958 87.04.30
87JP-109059 87.05.06
C07J-001/00
MAIN INT'L CLASS. A61K-021/00 A61K-031/56 A61K-031/70
SECONDARY INT'L. CLASS. A61K-041/00 C07J-003/00 C07J-005/00
C07J-007/00 C07J-009/00 C07J-021/00
C07J-031/00 C07J-041/00 C07J-043/00
C07J-051/00 C07J-063/00 C07J-071/00
C08J-009/00
ABSTRACT EP-245170 A
11-Alkynylphenyl-substd. steroids of formula
(I) are new, where R₁ = 2-8C alkynyl, opt.
substd. by OH, halo, trialkylsilyl, alkoxy,
alkylthio, dialkylamino or oxo; R₂ = 1-3C
alkyl; rings A/B have formulae (a) - (e); R'
and R'' = H or 1-4C alkyl; Rx = H or OR₈; Re =
H, 1-6C alkyl (opt. substd.) or acyl; R'3 =
H, 1-8C alkyl or 7-15C aralkyl; the part
represented by D - R₂ is of formula (f) or
(g); R₃ and R₄ = H; OH (opt acylated or
etherified); up to 8C alkyl, alkenyl or
alkynyl; or aryl, aralkyl, aralkenyl or
aralkynyl (carbo- or hetero-cyclic), each opt
substd by one or more of OH, 1-4C alkoxy or

alkylthio, halo or dialkyl-amino, or R3 and R4 together completely one of the gps. (h) - (q); A = CO or CH₂; R5 and R6 = H or 1-4C alkyl; M = H, Na, K or Li; R20 = opt substd alkyl; R17 = H or acyl; Y and Z = -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C-CH₂-C-, -CH-R₇-CH₂ or -CH₂-CH-R₈-, R₇ and R₈ = 1-4C alkyl; gps. R₂, R₇ and R₈ can have either configuration, and the addn salts with acids and bases are included.

11beta-A'-17beta-OH-17alpha-(allyl or 1-propynyl)-oestra-4,9-diene-3-one; 17alpha-chloroethynyl-11beta-A'-17beta-OH-oestra-4,9-diene-3-one; and 17 alpha-chloroethynyl-9alpha, 10 alpha-epoxy-11 beta-A'-17beta-OH-oestra-4-ene-3-one (A' = ethynylphenyl are specifically claimed.

USE/ADVANTAGE - (I) have, variously, progestomimetic, anti-progestronimetic (esp), androgenic, anti-androgenic and antiglucocorticoid activity. They are useful as contraceptives and for treating a wide range of disorders e.g. hormone-dependent cancers; luteal insufficiency; hypertension; atherosclerosis; osteoporosis; diabetes; prostatic hypertrophy or cancer; acne etc.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 245 170
A1

⑬

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑯ Numéro de dépôt: 87401018.4

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 J 1/00

C 07 J 5/00, C 07 J 7/00,
C 07 J 9/00, C 07 J 21/00,
C 07 J 41/00, C 07 J 43/00,
C 07 J 51/00, C 07 J 63/00,
C 07 J 71/00, A 61 K 31/565

⑰ Date de dépôt: 04.05.87

⑩ Priorité: 06.05.86 FR 8606517

⑦ Demandeur: ROUSSEL-UCLAF
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris (FR)

⑪ Date de publication de la demande:
11.11.87 Bulletin 87/46

⑧ Inventeur: Teutsch, Jean Georges
Résidence Lavolsier-Bât. 33, rue Lavolsier
F-93500 Pantin (FR)

⑫ Etats contractants désignés:
CH DE GB IT LI NL SE

Kilch, Michel
9, rue Robert Jumel
F-93250 Villemomble (FR)

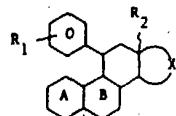
Philibert, Daniel
16, rue Chevalier
F-94210 La Varenne-Saint-Hilaire (FR)

⑨ Mandataire: Bourgouin, André et al
Département des Brevets ROUSSEL UCLAF B.P. no 9
F-93230 Romainville (FR)

④ Nouveaux produits 19-nor ou 19-nor D-homo stéroïdes substitués en position 11 beta par un radical phényle portant un radical alkynyle, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

⑤ L'invention a pour objet les produits de formule

aralkynyle, carbo ou hétérocyclique, éventuellement substitués ou R₃ et R₄ notamment :



Y et Z notamment :



leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

dans laquelle :
R₁ = alkynyle éventuellement substitué
R₂ = alkyle C₁₋₄
A et B notamment :



dans lequel R' et R'' identiques ou différents = H ou Alkyle C₁₋₄



avec R₃ et R₄ notamment = H, OH éventuellement acylé ou éthérifiée, alkyle, alkényle, alkynyle, aryle, aralkyle, aralkényle ou

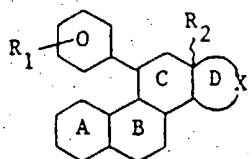
EP 0 245 170 A1

Description

Nouveaux produits 19-nor ou 19-nor D-homo stéroïdes substitués en position 11 β par un radical phényle portant un radical alkynyle, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions les renfermant.

5 La présente invention concerne de nouveaux produits 19-nor ou 19-nor D-homo stéroïdes substitués en position 11 β par un radical phényle portant un radical alkynyle, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

L'invention a pour objet les produits de formule I :



(I)

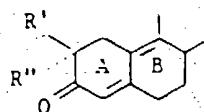
10

15

20

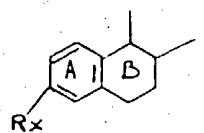
dans laquelle R₁ représente un radical alkynyle ayant de 2 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, halogène, trialkylsilyle, alkoxy, alkylthio, dialkylamino et oxo, R₂ représente un radical alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone, les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

a/. soit A et B représentent le groupement :



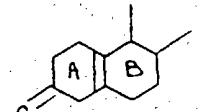
30

dans lequel R' et R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ; b/. soit A et B représentent le groupement :



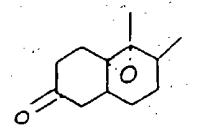
40

dans lequel Rx représente un atome d'hydrogène ou un groupement ORe dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle ; c/. soit A et B représentent le groupement :



50

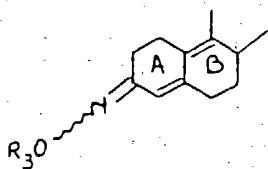
d/. soit A et B représentent le groupement :



55

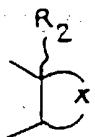
e/. soit A et B représentent le groupement :



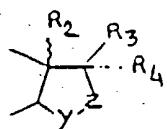


dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 15 atomes de carbone

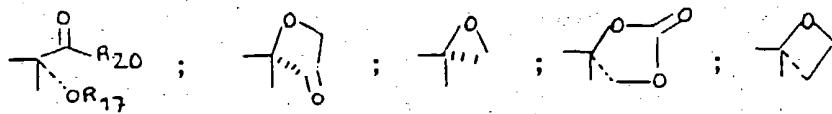
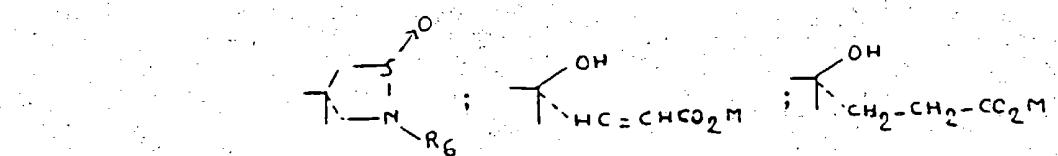
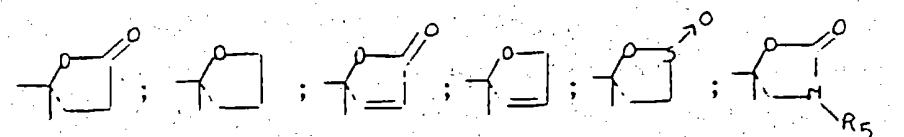
- le groupement de formule :



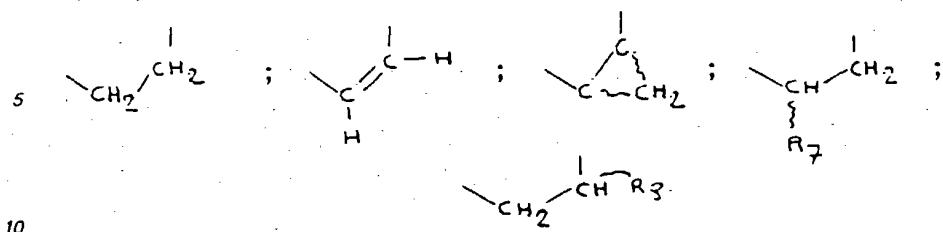
représente :



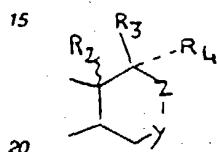
dans lequel R₃ et R₄ identiques ou différents représentent ou bien un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle éventuellement acylé ou éthérifié, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone ou un radical aryle aralkyle, aralkényle ou aralkynyle, carbo ou hétérocyclique, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkoxy et alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, les atomes d'halogène et le radical dialkylamino, ou bien R₃ et R₄ forment ensemble l'un des radicaux suivants



dans lesquels R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, M représente un atome d'hydrogène, de sodium, de potassium ou de lithium, R₂₀ représente un radical alkyle éventuellement substitué et R₁₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle, Y et Z représentent les groupements suivants :



dans lesquels R_7 et R_8 représentent un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone
b/. soit :



dans lequel R_3 , R_4 et Y-Z ont les définitions indiquées précédemment, les traits ondulés signifient que les substituants R_2 , R_7 et R_8 peuvent se trouver dans l'une ou l'autre des configurations possibles, ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides et les bases.

25 Parmi ces valeurs de R_1 , on peut citer les radicaux éthyne, propynyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle. Parmi ces radicaux, on préfère les radicaux de formule $\text{-C}\equiv\text{C-R}_{18}$ dans laquelle R_{18} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, butyle secondaire, tert-butyle. La valeur préférée de R_1 est la valeur éthyne en position para.

30 Ces radicaux peuvent être substitués par un radical hydroxyle ou un halogène tel que fluoro, chloro, bromo, iodo et de préférence chloro, un trialkylsilyle de préférence triméthylsilyle, ou par alkoxy, alkylthio, dialkylamino, tels que méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, diméthylamino ou par un groupement oxo.

R_2 représente un radical méthyle, éthyle ou propyle et de préférence méthyle ou éthyle, plus préférentiellement encore méthyle.

35 R' et R'' peuvent représenter un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle linéaire, secondaire ou tertiaire.

De préférence R' et R'' représentent chacun un atome d'hydrogène.

Re peut représenter l'une des valeurs alkyle citées précédemment. Lorsque ce radical alkyle est substitué, il peut notamment l'être par un radical dialkylamino, tel que diméthylamino, diéthylamino ou méthyléthylamino.

40 Le radical acyle que peut représenter Re peut notamment être aussi un radical acétyle ou propionyle.

Par les valeurs de R_3 ou R_4 , on peut notamment citer les valeurs indiquées précédemment pour les radicaux alkyle et de préférence le radical propyle.

45 R_3 et R_4 , identiques ou différents, peuvent également représenter soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc₄, O-CO-alc₅, alc₄ et alc₅ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone éventuellement substitués, soit R_3 et R_4 représentent un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone éventuellement substitués.

50 R_3 et R_4 peuvent également représenter un radical aryle ou aralkyle carbocyclique éventuellement substituée par un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkoxy, alkylthio, dialkylamino et les atomes d'halogène. Les radicaux préférés sont alors les radicaux phényle, benzyle ou phényléthyle, éventuellement substitués par méthoxy, méthylthio, chloro, fluoro ou hydroxy. R_3 et R_4 peuvent également représenter un radical aryle ou aralkyle hétérocyclique tel que thiényle ou furyle portant éventuellement les mêmes substituants que ceux indiqués ci-dessus.

Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical Oalc₄ ou OCOalc₅, alc₄ et alc₅ représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, butyle, pentyle, hexyle ou benzyle.

55 Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinylique, isopropényle, allylique 2-méthallylique ou prop-1-ényle, ce dernier substituant étant préféré.

Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical $\text{-C}\equiv\text{CH}$, ou $\text{-C}\equiv\text{C-alc}_9$, alc₉ représentant de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isopropényle, butyle, benzyle ou trifluorométhyle, de préférence encore méthyle.

60 Lorsque R_3 et R_4 , de préférence R_4 , représentent un radical alkyle, alkényle ou alkynyle substitué, il s'agit de préférence du radical propyle, propényle ou propynyle, substitué par un radical halogène tel que chloro et plus préférentiellement d'un radical hydroxyle. La valeur préférée de R_{20} est méthyle éventuellement substitué par hydroxyle. R_{17} représente de préférence un atome d'hydrogène ou un radical acétyle.

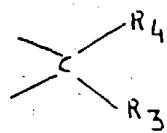
65 Alc₆ représente de préférence une des valeurs préférentielles de alc₄ ou alc₅. Alc₆ représente de préférence un radical méthyle ou hydroxyméthyle.

0 245 170

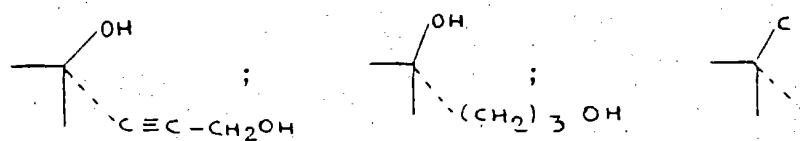
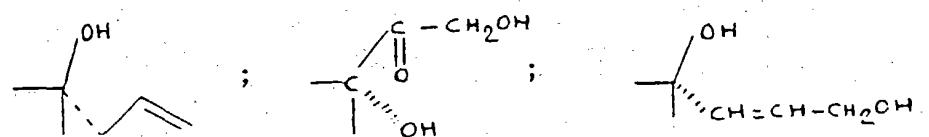
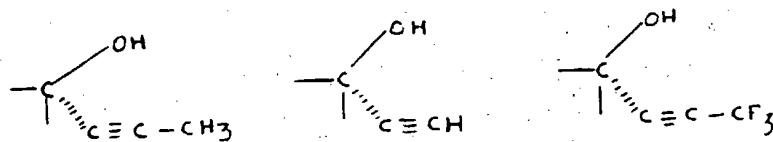
Lorsque R₃ ou R₄ représente un radical aralkynyle, il s'agit de préférence d'un radical pyridyléthyneyle, tel que 2-pyridyléthyneyle.

Les composés préférés sont ceux pour lesquels les radicaux R₃ et R₄ sont différents.

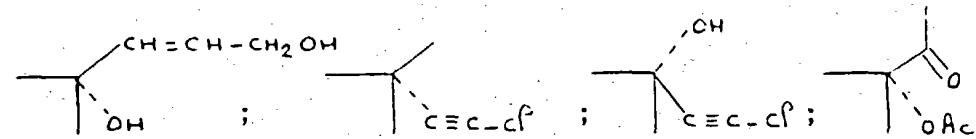
Parmi les valeurs préférées du radical



on peut citer les radicaux :



E ou Z de préférence Z :



Compte-tenu des différentes valeurs des symboles Y et Z, le cycle D peut de préférence avoir les significations suivantes :

5

10

15

20

25

30

35

40

45

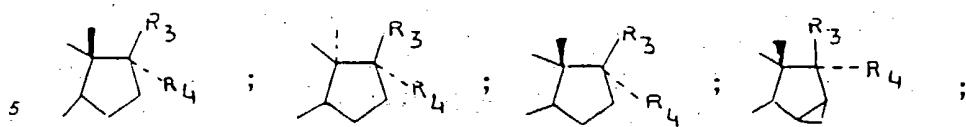
50

55

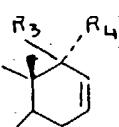
60

65

0 245 170



10



15

Compte tenu de la combinaison des valeurs R_3 et R_4 et des valeurs des symboles Y et Z, les valeurs suivantes peuvent être considérées comme les valeurs préférées du cycle D :

20

25

30

35

40

45

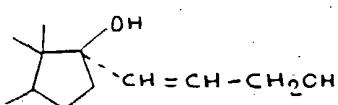
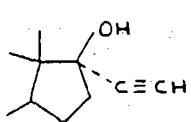
50

55

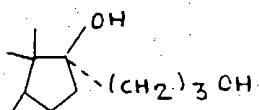
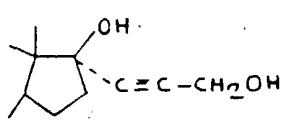
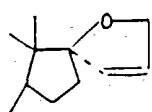
60

65

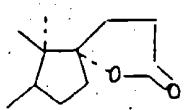
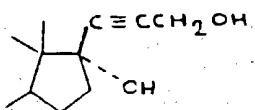
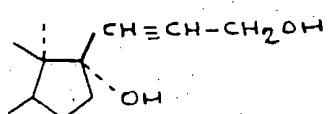
0 245 170



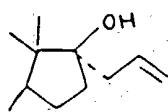
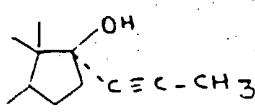
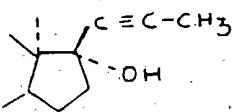
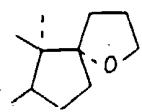
5



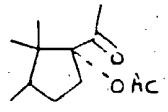
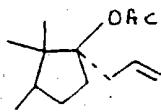
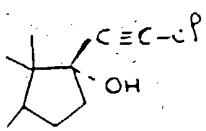
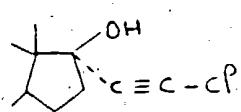
10



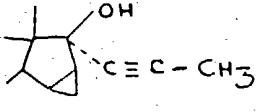
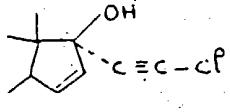
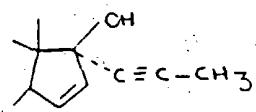
20



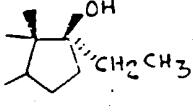
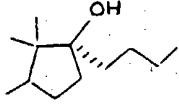
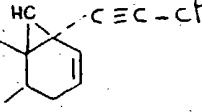
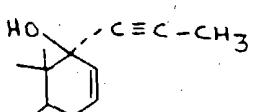
30



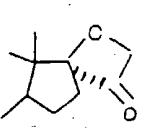
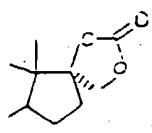
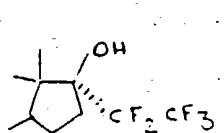
40



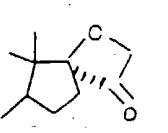
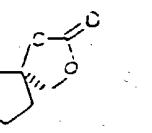
45



50



55



60

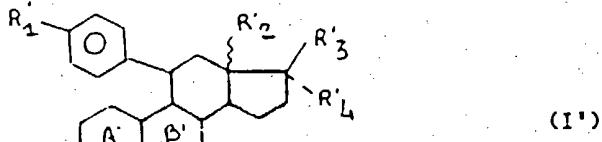
Les produits de formule I qui comportent une ou plusieurs fonctions salifiables par un acide peuvent se présenter sous forme de sels avec les acides, comme par exemple les sels formés avec les acides

65

chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

5 Les produits de formule I qui comportent une ou plusieurs salifiables par une base peuvent se présenter sous forme de sels avec les bases. On peut citer les sels formés avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-di-néthyléthanolamine, la 10 tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

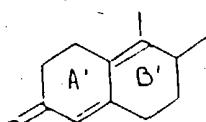
15 L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule générale I :



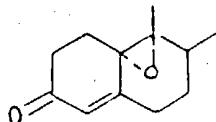
20 dans laquelle R'1 représente un radical alkynyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxy, halogène ou triméthylsilyle ; R'2 représente un radical méthyle ou éthyle, R'3 et R'4 représentent un radical hydroxyle éventuellement acylé, ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle ou halogène, ou R'3 et R'4 forment ensemble un radical :



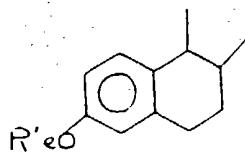
30 les cycles A' et B' ont l'une des structures suivantes :
a/ soit A' et B' représentent le groupement :



35 b/ soit A' et B' représentent le groupement :



40 c/ soit A' et B' représentent le groupement :



45 dans lequel R'e représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

50 Les valeurs préférées du radical R'1 sont les valeurs éthyne, propyne, triméthylsilyléthyne, de préférence éthyne, R'2 est de préférence un radical méthyle, R'3 est de préférence un radical hydroxyle, acétoxy, R'4 étant alors un radical propyne, propényle, chloroéthyne ou hydroxy prop-1-ényle. R'4 peut également représenter un radical hydroxyle lorsque R'3 représente un radical éthyne, propyne, chloroéthyne.

55 Parmi les produits de formule I', une autre classe de produits préférés est constituée par les produits de

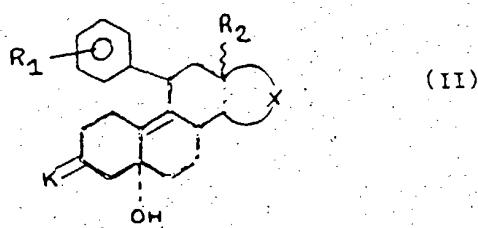
formule I' dans laquelle R₁ représente un radical -C≡C-R₁₁ dans lequel R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou triméthylsilyle, R₃ et R₄ sont choisis parmi les radicaux hydroxyle, acétoxy, éthyneyle et propynyle éventuellement substitués par un halogène ou par un hydroxyle, propyle et propényle éventuellement substitués par un hydroxyle, ou R₃ et R₄ forment ensemble le radical :



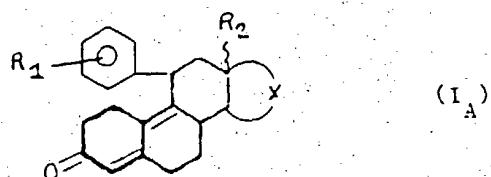
L'invention a plus particulièrement pour objet les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment

- La 11β-(4-éthyneylphényl) 17β-hydroxy 17α-(1-propynyl) estra 4,9-diène 3-one,
- La 11β-(4-éthyneylphényl) 17α-allyl 17β-hydroxy estra 4,9-diène 3-one,
- La 17α-(chloroéthyneyl) 11β-(4-éthyneylphényl) 17β-hydroxy estra 4,9-diène 3-one,
- La 17α-(chloroéthyneyl) 9α, 10α-époxy 11β-(4-éthyneylphényl) 17β-hydroxy estr-4-ène 3-one.

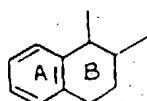
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule I caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule II :



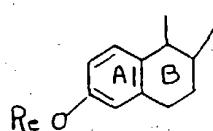
dans laquelle K représente une fonction cétone bloquée, R₁ et R₂ et X ont la signification indiquée ci-dessus, à l'action d'un réactif de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone pour obtenir un produit de formule IA :



produit de formule IA que l'on soumet éventuellement : - a/ soit à l'action d'un agent réducteur, puis à un agent d'aromatisation acide pour obtenir un produit de formule IB₁ dans laquelle A et B représentent le groupement :



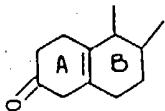
- b/ soit à l'action d'un agent d'aromatisation, puis de saponification puis éventuellement à un réactif d'alkylation ou d'acylation pour obtenir un produit de formule IB₂ dans laquelle A et B représentent le groupement :



dans laquelle Re a la signification indiquée ci-dessus :

- c/ soit à l'action d'un agent réducteur pour obtenir un produit de formule IC dans laquelle A et B représentent le groupement :

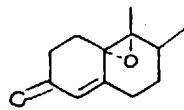
5



10

- d/. soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir les produits de formule I_D dans laquelle A et B représentent le groupement :

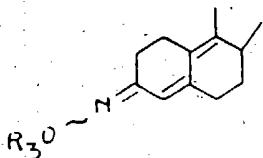
15



20

- e/. soit à l'action de l'hydroxylamine NH₂OH libre ou bloquée sous forme NH₂OR'₃ dans laquelle R'₃ représente un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 15 atomes de carbone pour obtenir les produits de formule I_E dans laquelle A et B représentent le groupement :

30



et produits de formule I_A, I_{B1}, I_{B2}, I_C, I_D et I_E que l'on soumet éventuellement à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

35

K représente de préférence un groupement cétal ou cétal cyclique tel que de diméthyl ou diéthylcétal, éthylenedioxy ou un thiocétal.

40

Dans un mode de réalisation préféré du procédé, l'agent de déshydratation capable de libérer la fonction cétone est une résine sulfonique (forme acide), par exemple, une résine sulfonique du commerce à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène ; mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcanol inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique, ou un acide sulfonique comme l'acide paratoluene sulfonique.

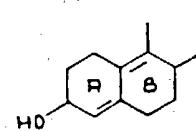
45

Lors de la réaction de déshydratation, les groupements protecteurs que peuvent comporter les produits de formule II sont généralement éliminés. Il en est notamment ainsi des groupements protecteurs de la fonction hydroxy que peuvent porter les substituants R₃ ou R₄ en position 17. Si tel n'est pas le cas, les groupements protecteurs peuvent être éliminés par les méthodes usuelles, telles que l'hydrolyse alcaline.

L'agent de réduction que l'on utilise pour préparer le produit de formule I_{B1} est de préférence un borohydrure alcalin tel que le borohydrure de sodium et l'on opère au sein d'un alcanol, tel que le méthanol ou l'éthanol.

On obtient alors intermédiairement un produit dans lequel A et B représentent le groupement :

50



55

L'agent d'aromatisation que l'on utilise de préférence pour préparer les produits de formule I_{B1} est un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, ou encore un agent tel que le pentachlorure de phosphore, le tribromure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, ou encore un anhydride tel que l'anhydride acétique ou trifluoroacétique.

60

L'agent d'aromatisation que l'on utilise de préférence pour préparer les produits de formule I_{B2} est un halogénure d'acyle par exemple, le bromure d'acétyle ou l'anhydride acétique ou un mélange de ces produits.

65

L'agent de saponification utilisé est de préférence une base alcaline comme la soude ou la potasse, l'amidure de sodium, le tertbutylate de potassium ou l'acetylure de lithium dans l'éthylène diamine. La réaction a lieu, de préférence au sein d'un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol.

Selon les conditions employées et dans le cas où par exemple le substituant



5

comprend une fonction réactionnelle, par exemple un radical hydroxyle en position 17β , on peut obtenir une acétylation partielle de cette fonction. On recueille alors, en plus du produit 17β -OH attendu, un pourcentage variable de produit 17β -OAc.

10

Ces produits 17β -OH et 17β -OAc peuvent être séparés par les méthodes usuelles telles que la chromatographie.

15

L'alkylation éventuelle est effectuée selon les méthodes usuelles. On utilise un réactif d'alkylation qui est de préférence un halogénure d'alkyle tel que l'iode d'alkyle ou le sulfate d'alkyle.

20

On utilise de préférence le sulfate de méthyle.

25

L'acylation est également réalisée selon les méthodes usuelles. On utilise de préférence un halogénure d'acyle.

30

L'agent réducteur que l'on utilise pour transformer les produits de formule I_A en produits de formule I_C est de préférence un métal alcalin dans l'ammoniac liquide. On utilise de préférence le lithium, mais le sodium peut également être envisagé.

35

Selon les quantités de métal employées, on peut également opérer des modifications à d'autres endroits de la molécule.

40

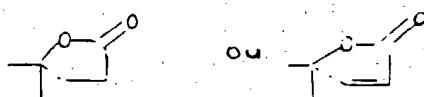
L'agent d'oxydation que l'on utilise pour préparer un produit de formule I_D est de préférence un peracide comme l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide paracétique ou l'acide perphthalique ou encore l'eau oxygénée seule ou en présence d'hexachloro ou d'hexafluoroacétone.

45

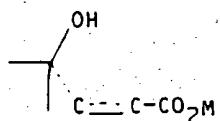
L'action de l'hydroxylamine ou d'un dérivé est effectuée dans les conditions usuelles.

50

Dans une variante du procédé décrit ci-dessus, on peut également soumettre un produit de formule I_A, I_{B1}, I_{B2}, I_C, I_D et I_E comportant, sur le cycle D, un radical alkynyle à l'action d'un agent de réduction pour obtenir le radical alkényle correspondant. Dans une autre variante du procédé, on peut soumettre un produit de formule I_A, I_{B1}, I_{B2}, I_C et I_D comportant sur le cycle D, un radical :



à l'action d'un hydroxyde alcalin ou de l'ammoniaque puis éventuellement à l'action d'un agent acide pour obtenir un produit comportant un radical



55

dans lequel le trait pointillé indique la présence éventuelle d'une seconde liaison et M a la signification précédente. Une telle réaction est décrite par exemple dans le brevet français BF. 2.496.669.

60

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale I comportant un radical acyloxy caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule générale I_A, I_{B1}, I_{B2}, I_C, I_D ou I_E comportant un radical hydroxy libre par un dérivé d'un acide carboxylique.

65

Dans un mode préférentiel d'exécution de ce procédé, on traite le produit à acyler par un dérivé tel qu'un anhydride symétrique ou un chlorure d'acide en présence de pyridine ou de 4-diméthylaminopyridine.

70

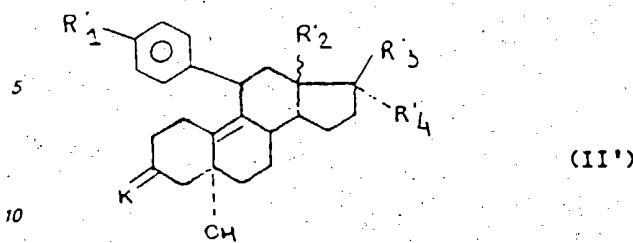
On peut également opérer avec une catalyse acide telle que l'acide paratoluène sulfonique.

75

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation des produits de formule I telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que l'on met en oeuvre le procédé décrit précédemment au départ d'un produit de formule II' :

80

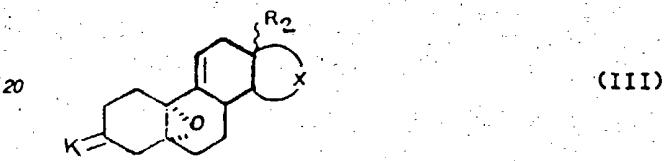
85



dans laquelle K , R'_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont la signification indiquée précédemment.

L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que le produit de départ de formule II est préparé :

- soit en soumettant un produit de formule III :

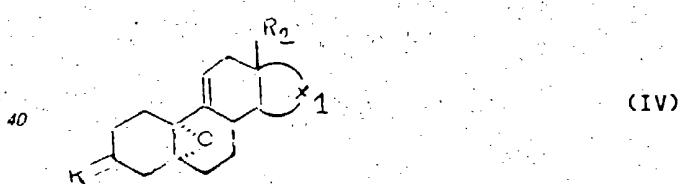


25 à l'action d'un produit choisi dans le groupe formé par les produits de formule

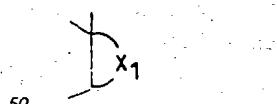


dans lesquelles R₁ a la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux.

- soit en soumettant un produit de formule IV

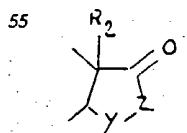


45 dans laquelle le groupement de formule

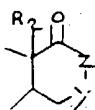


repré sente :

- soit :

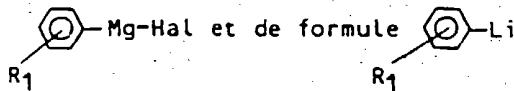


- 501



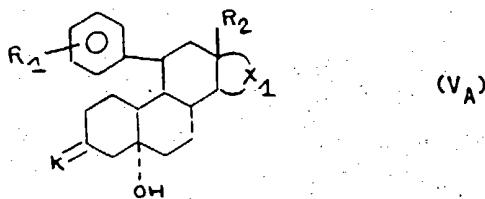
5

dans lesquels R₂, Y et Z ont la signification indiquée ci-dessus à l'action d'un produit choisi dans le groupe formé par les produits de formule



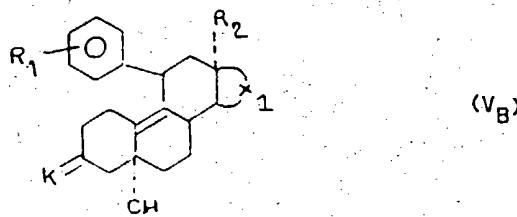
10

dans lesquelles R₁ et Hal ont les significations indiquées précédemment, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir un produit de formule V_A :



20

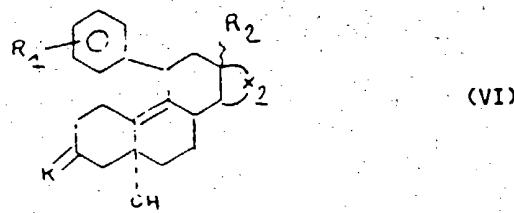
produit de formule V_A que l'on soumet éventuellement à l'action d'un rayonnement ultra-violet pour obtenir un produit de formule V_B :



30

produits de formules V_A ou V_B que l'on soumet à l'une des réactions suivantes

a/. ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B à l'action d'un produit de formule H-C≡C-CH₂-O-Gp dans lequel Gp représente un groupement protecteur du radical hydroxyle pour obtenir un produit de formule VI :



45

dans laquelle

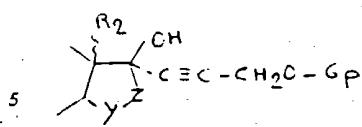


50

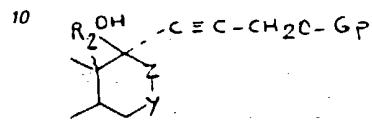
représente :

- soit

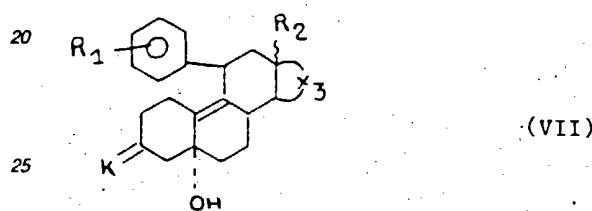
65



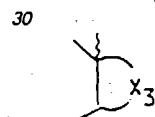
- soit



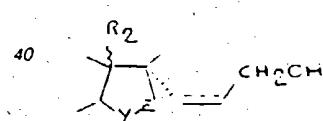
- 15 ● produit de formule VI que l'on soumet à un agent de réduction, puis à un agent de déprotection du radical hydroxyle pour obtenir un produit de formule VII :



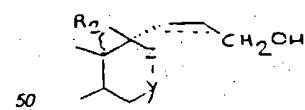
dans laquelle



- 35 représente
- soit



- 45 - soit



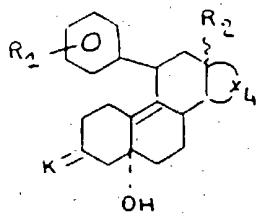
le trait pointillé indiquant la présence éventuelle d'une seconde liaison E ou Z entre les carbones qui le portent et produits de formule VII que l'on soumet :

- 55 - soit à un réactif d'oxydation pour obtenir un produit de formule II A :

60

65

0 245 170



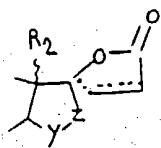
(II_A)

5

10

dans laquelle X₄ représente :

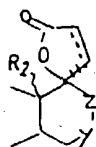
- soit



15

20

- soit

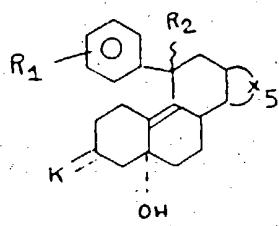


25

30

dans lequel le trait pointillé indique la présence éventuelle d'une seconde liaison entre les carbones qui le portent :

- soit l'on soumet le produit de formule VII à un réactif de cyclisation pour obtenir un produit de formule II_B:

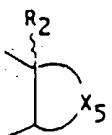


(II_B)

40

45

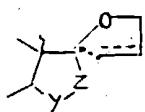
dans laquelle



50

représente :

- soit

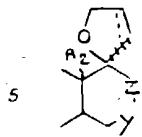


55

60

- soit

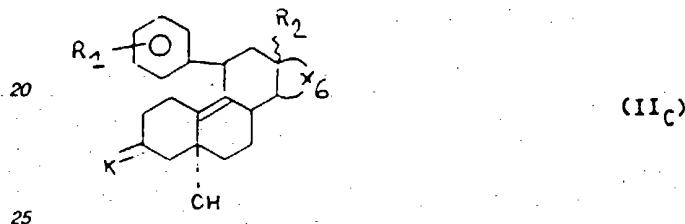
65



dans lequel le trait pointillé indique la présence éventuelle d'une seconde liaison entre les carbones qui le portent.

10 b/. ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B d'abord à l'action d'un réactif de formation de l'oxiranne, puis à l'action d'un produit de formule $CH_3 \cdot s - Alk_2$

15 dans laquelle Alk_2 représente un radical alkyle ayant de 3 à 5 atomes de carbone et enfin à l'action d'un réactif de cyclisation pour obtenir un produit de formule III_C :

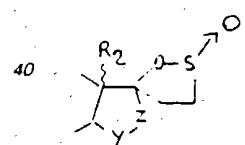


dans laquelle :

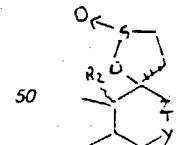


35 représente :

- soit



45 - soit

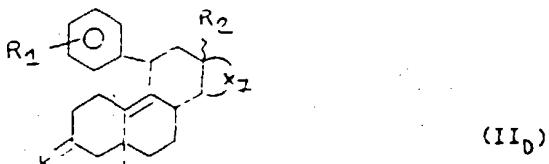


c/. ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B d'abord à l'action d'un réactif de formation de l'oxiranne, puis à l'action d'une alkylamine de formule H_2NR_s , R_s ayant la signification indiquée ci-dessus, enfin à l'action d'un dérivé de l'acide carbonique pour obtenir un produit de formule III_D :

60

65

0 245 170



5

10

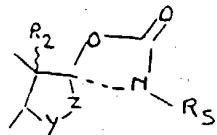
dans laquelle :



15

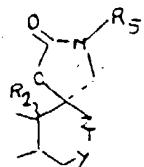
représente :

- soit



20

- soit



25

30

35

d/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B d'abord à l'action d'un réactif de formation de l'oxiranane, puis à l'action d'une alkylamine de formule H₂NR₅, enfin à l'action du chlorure de thionyle pour obtenir un produit de formule II_E:



45

50

dans laquelle :



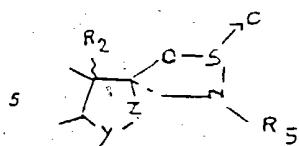
55

représente :

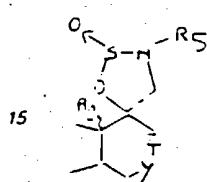
- soit

60

65



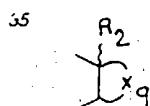
- soit



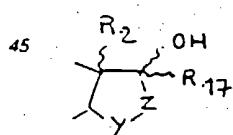
- 20 e/. ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B à l'action d'un organomagnésien ou d'un organolithien pour obtenir un produit de formule II_F:



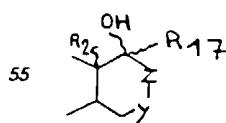
dans laquelle :



- 40
- représente :
- soit



- 50
- soit



dans lesquels R₁₇ représente un radical alkyle, alkényle, alkynyle, ayant au plus 8 atomes de carbone ou un radical aryle, aralkyle, aralkényle ou aralkynyle carbo ou hétérocyclique éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkoxy ou alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou halogène.

- 56 f/. ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B

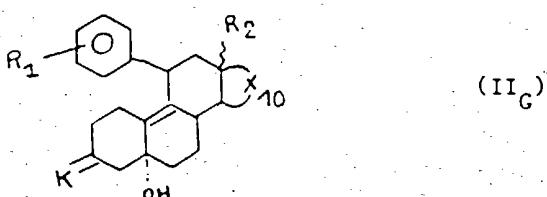
- soit à l'action d'un agent de cyanuration, puis à un agent de protection de la fonction hydroxy, puis enfin à l'action d'un magnésien ou d'un lithien,

0 245 170

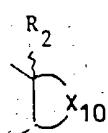
- soit à l'action d'un lithien de formule



dans laquelle Alk F représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, puis à l'action d'une base et d'un acide pour obtenir un produit de formule II G :

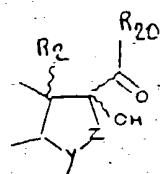


dans laquelle

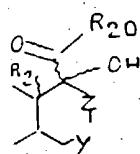


représente :

- soit

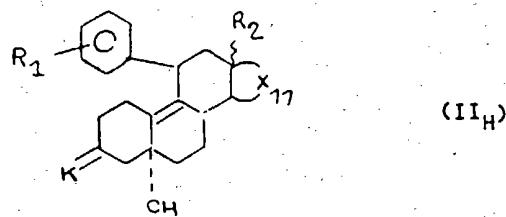


- soit

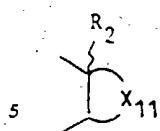


dans laquelle R20 représente un radical alkyle éventuellement substitué produit que l'on soumet éventuellement à l'action d'un réactif d'acylation.

g/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B à l'action d'un halogénure de triméthylsulfonium ou du produit de formule $\text{CH}_3\ominus\text{S}^\oplus(\text{CH}_3)_2$ en présence d'une base forte pour obtenir un produit de formule II H :

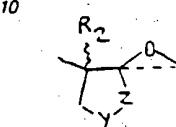


dans laquelle

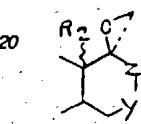


représente :

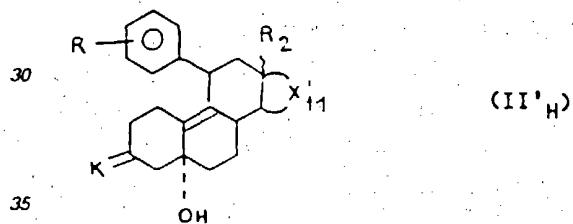
- soit



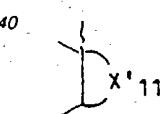
- soit



25 et produit de formule IIH que l'on soumet éventuellement à l'action du produit de formule $\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_3)_2$ pour obtenir un produit de formule $\text{III}'\text{H}$

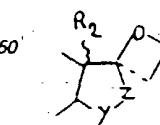


35 dans laquelle

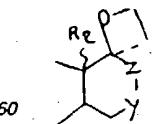


45 représente :

- soit

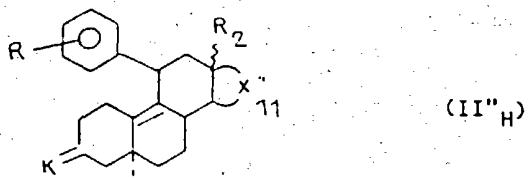


55 - soit

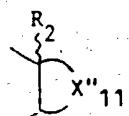


et produit de formule IIH que l'on soumet éventuellement d'abord à une hydrolyse alcaline, puis à l'action d'un produit de formule $\text{Hal}-\text{CO}_2\text{Alk}_g$ dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Alk_g représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et enfin à l'action d'un carbonate de dialkyle pour obtenir

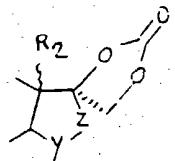
un produit de formule II" H :



dans laquelle



repré sente
- soit



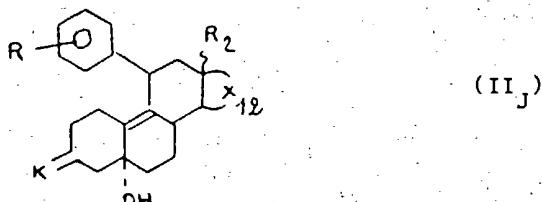
- soit



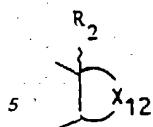
h), où bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B à l'action d'abord d'un lithien de formule



dans lequel Alk_n représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, puis à l'action d'un réactif d'halogénéation, puis enfin à l'action d'une base pour obtenir un produit de formule II :

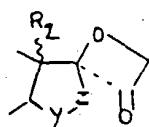


- dans laquelle

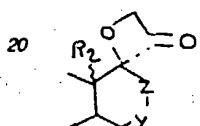


représente :

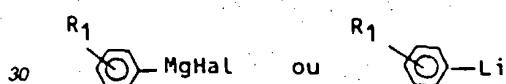
- soit



- soit



25. Dans un mode préférentiel d'exécution du procédé, l'action des produits de formules



a lieu à température ambiante. Lorsque l'on utilise un magnésien, la réaction a lieu de préférence en présence de sels cuivreux tel que le chlorure cuivreux.

35 La transformation des produits de formule V_A en produits de formule V_B est effectuée dans de bonnes conditions de rendement. La durée d'exposition à la lampe ultra-violet peut être de l'ordre de 10 minutes à une heure. On utilise de préférence une lampe à quartz au mercure, à haute pression. On opère, par exemple, à température ambiante dans un solvant tel que dioxane, le cyclohexane, le benzène, le toluène ou le tétrahydrofurane ou dans un mélange de solvants. La concentration en produit à transformer peut être de l'ordre de 1% ou moins en poids.

40 Après la réaction, les produits peuvent être purifiés par chromatographie ou tout autre moyen connu de purification.

45 L'action du produit de formule H-C≡C-CH₂OGr est effectuée de préférence par l'intermédiaire d'un dérivé métallique tel que le lithium. On opère, par exemple, comme indiqué dans la demande européenne 0.116.974 en présence de butyllithium. Le groupement protecteur Gr est de préférence le tétrahydropyrannyle.

50 La réduction des produits de formule VI comportant un radical -C≡C-CH₂OGr en position 17α peut être effectuée par l'hydrogène à pression normale, à température ambiante, dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'acétate d'éthyle ou le tétrahydrofurane. On opère en présence d'un catalyseur métallique tel que le palladium à 10% sur charbon. On obtient alors les produits de formule VII dans lesquels aucune insaturation ne subsiste sur les substituants en position 17.

55 Pour obtenir les produits de formule VII comportant un radical alkényle en position 17α, on opère dans les conditions énoncées par exemple, dans la demande européenne EP.0.147.361. Les produits de configuration Z sont obtenus en hydrogénant les produits acéténiques à l'aide d'un catalyseur métallique désactivé comme par exemple du palladium à 10% sur du sulfate de baryum en présence d'une amine ou du palladium sur du carbonate de calcium en présence d'acétate de plomb.

60 Les produits de configuration E sont obtenus selon les méthodes connues dans la littérature telles que par exemple le sodium dans l'ammoniac liquide ou le lithium dans une amine.

65 L'élimination du groupement protecteur Gr, si elle n'est pas intervenue au cours de la réaction d'hydrogénéation est effectuée par les méthodes usuelles telle que par exemple l'hydrolyse acide en présence d'acide acétique ou chlorhydrique en solution aqueuse. On peut opérer à température ambiante ou à une température de l'ordre de 50°C.

Le réactif d'oxydation que l'on utilise pour préparer les produits de formule II_A peut être choisi parmi les réactifs connus rappelés par exemple dans la demande européenne EP. 0.116.974. On peut par exemple opérer à l'aide du réactif de Jones : anhydride chromique dans l'acide sulfurique dilué, le dichromate ou le chlorochromate de pyridinium, le carbonate d'argent en présence de cérite, l'oxygène en présence de platine

ou le complexe acide chromique-pyridine.

La cyclisation de produits de formule VII en produits de formule II_B est effectuée à l'aide d'un réactif tel que par exemple le chlorure de tosyle en présence de pyridine.

La préparation des sultines de formule II_C peut être effectuée selon les conditions décrites dans les brevets français BF. 2.285.137 et 2.344.286. La formation de l'oxiranne est effectuée de préférence à l'aide d'iodure de triméthyl sulfonium en présence d'une base forte telle que le tertbutylate de potassium. L'addition du produit de formule $\text{CH}_3\text{S}^+ - \text{Alk}_2^-$

de préférence le méthyltertbutylsulfoxyde est effectuée également en présence d'une base forte par exemple le butyllithium. Le réactif de cyclisation que l'on utilise ensuite est de préférence le N-chloro ou le N-bromo succinimide. Cette dernière réaction peut avoir lieu à température ambiante en présence d'eau.

La réaction de préparation des produits de formule II_D est effectuée en préparant l'oxiranne dans les conditions précédemment indiquées. L'alkylamine H₂NR₅, de préférence la méthylamine peut être ajoutée en présence d'acide paratoluène sulfonique, à haute température.

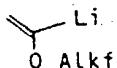
Le dérivé de l'acide carbonique que l'on utilise ensuite est de préférence le diméthyl ester. La réaction se produit au reflux de préférence en présence d'une base forte telle que le tert-butylate de potassium.

Pour la préparation des produits de formule II_E, on opère en fin de réaction, à l'aide de chlorure de thionyle en présence de préférence de triéthylamine.

Pour la préparation des produits de formule II_F, on opère dans les conditions usuelles décrites notamment ci-dessus et figurant également par exemple dans les brevets européens EP. 0.057.115 et 0.116.974. On peut par exemple opérer en présence de butyllithium.

Pour la préparation des produits de formule II_G à l'aide d'un agent de cyanuration, puis d'un agent de protection de la fonction hydroxy, puis enfin à l'aide d'un magnésien ou d'un lithien, on opère également dans des conditions usuelles. Dans un mode préféré de préparation, on utilise comme agent de cyanuration le cyanure de potassium et comme agent de protection de la fonction hydroxyle, on préfère le chlorotriméthylsilane. La préparation de tels produits est décrite par exemple dans le brevet français BF. 2.082.129. L'acylation éventuelle est effectuée dans les conditions usuelles décrites ci-dessus.

Le lithien de formule



est de préférence le lithien du vinyl éthyl éther. On opère de préférence dans le trétrahydrofurane. L'action de la base est de préférence celle de la soude dans le méthanol, celle de l'acide est effectuée par de l'acide chlorhydrique dans le méthanol.

Les produits de formule II_G peuvent également être préparés par hydratation en présence de sels mercuriques d'un produit de formule II_F dans lequel R₁₇ représente un radical -C=CH.

La préparation des produits de formule II_H est effectuée selon les méthodes usuelles. Comme base forte, on peut par exemple citer un alcoolate alcalin tel que l'éthylate de sodium ou le tertbutylate de potassium. On peut également utiliser un hydrure alcalin, tel que l'hydrure de sodium. Les conditions de préparation des produits de formule II_H sont identiques.

Les conditions opératoires préférentielles pour préparer les produits de formule II_H sont décrites par exemple dans la publication Act. Chim. Hung. 1984, 116(2) 111-23 (CA Vol. 101, 1984, p. 801 n°192272 p.). Le produit de formule II_H est soumis à une hydrolyse alcaline; le produit de formule Hal-CO₂-Alk que l'on fait agir sur le diol obtenu est Cl-CO₂-Et de préférence dans un solvant tel que la pyridine et le carbonate de dialkyke est de préférence le carbonate de diéthyle en présence de sodium métal.

La préparation des produits de formule II_J est effectuée de préférence d'abord par le lithien du vinyléthyléther, puis par la N-bromo succinimide, puis enfin par une base telle que la soude.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique.

L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques ou anti progestomimétiques, androgènes ou antiandrogènes.

Les produits de formule I possèdent en particulier une remarquable activité anti progestomimétique.

Les produits de formule I possèdent également une activité antiglucocorticoïde comme le montrent les résultats des tests exposés ci-après.

Certains produits montrent cependant une activité antiprogestomimétique supérieure à leur propriété antiglucocorticoïde.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables qui possèdent des propriétés anti progestomimétiques peuvent être utilisés comme contraceptifs ; ils peuvent être utilisés contre les dérèglements hormonaux ; ils peuvent par ailleurs présenter un intérêt dans le traitement des cancers hormono-dépendants.

Certains produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

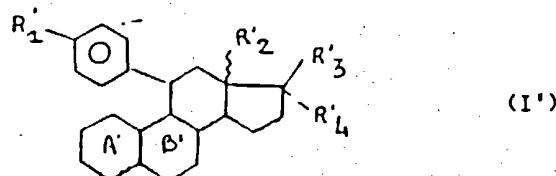
peuvent ainsi être employés dans le traitement des aménorrhées, des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes, ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que l'immunodépression et l'insomnie.

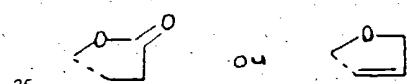
Les produits de formule I ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables qui présentent des propriétés anti-androgènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de l'hyperandrogénie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné.

L'invention a donc pour objet à titre de médicament les produits de formule I pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses utilisées, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.

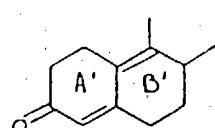
15 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicament les produits de formule générale I' :



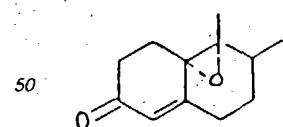
25 dans laquelle R'1 représente un radical alkynyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxy, halogène ou trimethylsilyle ; R'2 représente un radical méthyle ou éthyle, R'3 et R'4 représentent un radical hydroxyle éventuellement acylé, ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle ou halogène ou R'3 et R'4 forment ensemble un radical :



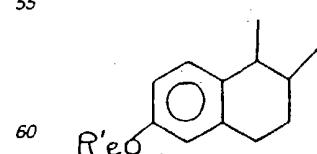
35 les cycles A' et B' ont l'une des structures suivantes :
a/. soit A' et B' représentent le groupement :



45 b/. soit A' et B' représentent le groupement :



55 c/. soit A' et B' représentent le groupement :



60 dans lequel R'e représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et ceux dans laquelle R'1 représente un radical -C≡C-R₁₁ dans lequel R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou triméthylsilyle, R'3 et R'4 sont choisis parmi les radicaux hydroxyle, acétoxy, éthynyle et

propynyle éventuellement substitués par un halogène ou par un hydroxyle, propyle et propényle éventuellement substitués par un hydroxy, ou R³ et R⁴ forment ensemble le radical :



5

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I décrits ci-après dans les exemples et plus particulièrement :

- La 11β-(4-éthynylphényl) 17β-hydroxy 17α-(1-propynyl) estra 4,9-dièn-3-one.
- La 11β-(4-éthynylphényl) 17α-allyl 17β-hydroxy estra 4,9-dièn-3-one.
- La 17α-(chloroéthynyl) 11β-(4-éthynylphényl) 17β-hydroxy estra 4,9-dièn-3-one.
- La 17α-(chloroéthynyl) 9α, 10α-époxy 11β-(4-éthynylphényl) 18β-hydroxy estr-4-én-3-one.

10

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 10 mg à 1 g par jour chez l'adulte par voie orale.

Les nouveaux produits de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif, l'un au moins desdits produits.

Les produits de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragées, de gélules, de granulés, de suppositoires, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un produit de formule(I), ou au moins un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les produits de formule III ou IV sont connus ou peuvent être préparés par les méthodes usuelles à partir de produits connus. Des méthodes de préparation de ces produits sont décrites par exemple dans les demandes européennes EP. 0.116.974 ou EP. 0.156.284.

Les produits de formule III peuvent également être préparés en soumettant un produit de formule IV ou IV_B à

35



40

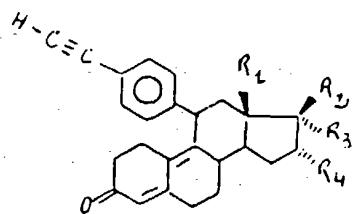
dans laquelle K, R₂ et X₁ ont la signification précédente aux différentes réactions décrites ci-dessus pour les produits V_A et V_B. Le produit IV_B peut être obtenu comme décrit précédemment à partir des produits de formule IV.

45

En plus, des exemples suivants qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention.

50

A) Les produits de formule :

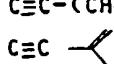
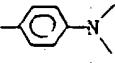


55

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes (le sigle " " signifie que le substituant est le même que celui qui précède).

60

65

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₃	OH	C≡C-H	H
"	"	C≡C-CH ₂ CH ₃	H
"	"	C≡C-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
"	"	C≡C- 	H
"	"	C≡C-Ph	"
"	"	C≡C-CF ₃	"
"	"	C≡C-CF ₂ CF ₃	"
"	"	CH=CH ₂	"
"	"	CH ₂ -CH ₃	"
"	"	CH ₃	"
"	"	CH ₂ CH ₂ OH	"
"	"	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (E)	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (Z)	"
"	"	CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	"
"	"		"
"	"	CF ₂ CF ₃	"
"	"	CH ₂ Ph	"
"	"	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	"
"	"	C≡C-S CH ₃	"
"	"	C≡C-SPh	"
"	"	CH=C=CH ₂	"
"	"	CH ₂ C≡C-H	"
"	"		"
"	O	CH ₂	"
"	O-CH ₂	CH ₂	"

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
"	O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-S(O ₂)-CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-C(=O)-NH-	CH ₂	"
"	C(=O)-CH ₃	H	"
"	"	CH ₃	"
"	C(=O)-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	"
"	C(=O)-CH ₃	H	CH ₃
"	"	CH ₃	"
"	"	"	CH ₂ CH ₃
"	OH	C(=O)-CH ₃	H
"	C(=O)-CH ₂ OH	H	H
"	"	CH ₃	H
"	C(=O)-CH ₂ Cl	H	H
"	O		
"	"	CH ₃	H
CH ₃	OH	CF=CF ₂	H
"	"	2-pyridyl	"
"	"	3-pyridyl	"
"	"	4-pyridyl	"
"	"	H	"
"	"	CH ₂ CH	"
"	O-CH ₂ -CH=CH-		"
C ₂ H ₅	OH	C≡C-H	H
"	"	C≡C-CH ₂ -CH ₃	H
"	"	C≡C-(CH ₂)-CH ₃	H
"	"	C≡C	"
"	"	C≡C-Ph	"
"	"	C≡C-CF ₃	"
"	"	C≡C-CF ₂ -CF ₃	"
"	"	CH=CH ₂	"

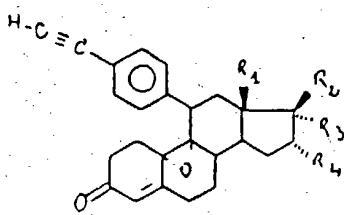
0 245 170

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
"	"	CH ₂ CH ₃	"
"	"	CH ₃	"
"	"	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	"
"	"	CH ₂ -CH ₂ OH	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (E)	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (Z)	"
"	"	CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	"
"	"	○	"
"	"	CF ₂ -CF ₃	"
"	"	CH ₂ -Ph	"
"	"	CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	"
"	"	C=C-SCH ₃	"
"	"	C=C-SPh	"
"	"	CH=C=CH ₂	"
"	"	CH ₂ -C≡C-H	"
"	"	(CH ₂) ₃ CH ₃	"
"	O	CH ₂	"
"	O-CH ₂	CH ₂	"
"	O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-S(O ₂)-CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-C(=O)-NH-CH ₂	CH ₂	"
"	C-CH ₃	H	"
"	"	CH ₃	"
"	C-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	"
"	C-CH ₃	H	CH ₃
"	"	CH ₃	"
"	"	"	CH ₂ CH ₃
"	OH	C-CH ₃ O	H
C ₂ H ₅	C-CH ₂ OH O	H	H

0 245 170

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
"	"	CH ₃	H	5
"	C-CH ₂ Cl	H	H	
"	"	CH ₃	H	10
"	OH	CF=CF ₂	H	
"	"	2-pyridyl	"	
"	"	3-pyridyl	"	15
"	"	4-pyridyl	"	
"	"	H	"	
"	"	CH ₂ -CN	"	20
"	O-CH ₂ -CH=CH-		"	

B/. Les produits de formule



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes (le sigle " signifie que le substituant est le même que celui qui précède).

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₃	OH	C≡C-H	H
"	"	C≡C-CH ₂ CH ₃	H
"	"	C≡C-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
"	"	C≡C- 	H
"	"	C≡C-Ph	"
"	"	C≡C-CF ₃	"
"	"	C≡C-CF ₂ CF ₃	"
"	"	CH=CH ₂	"
"	"	CH ₂ -CH ₃	"
"	"	CH ₃	"
"	"	CH ₂ CH ₂ OH	"
"	"	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (E)	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (Z)	"
"	"	CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	"
"	"		"
"	"	CF ₂ CF ₃	"

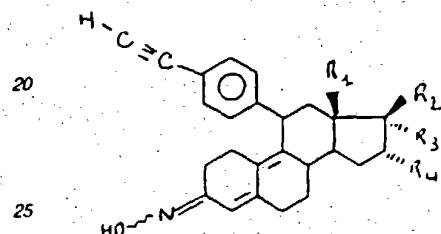
0 245 170

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
"	"	CH ₂ Ph	"
"	"	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	"
"	"	C≡C-S CH ₃	"
"	"	C≡C-SPh	"
"	"	CH≡C=CH ₂	"
"	"	CH ₂ C≡C-H	"
"	"	(CH ₂) ₃ CH ₃	"
"	O	CH ₂	"
"	O-CH ₂	CH ₂	"
"	O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-S(O ₂)-CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-C(=NH)-	CH ₂	"
"	C-CH ₃	H	"
"	"	CH ₃	"
"	C-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	"
"	C-CH ₃	H	CH ₃
"	"	CH ₃	"
"	"	"	CH ₂ CH ₃
"	OH	C-CH ₃	H
"	C-CH ₂ OH	H	H
"	"	CH ₃	H
"	C-CH ₂ Cl	H	H
"	"	CH ₃	H
CH ₃	OH	CF=CF ₂	H
"	"	2-pyridyl	"

0 245 170

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	"	"	3-pyridyl	"
	"	"	4-pyridyl	"
	"	"	H	"
10	"	"	CH ₂ -CN	"
	"	"	O-CH ₂ -CH=CH-	"
15				

C/. Les produits de formule :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes (le sigle " signifie que le substituant est le même que celui qui précède).

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
35	CH ₃	OH	C≡C-H	H
	"	"	C≡C-CH ₂ CH ₃	H
	"	"	C≡C-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
40	"	"	C≡C- \rightleftharpoons	H
	"	"	C≡C-Ph	"
	"	"	C≡C-CF ₃	"
45	"	"	C≡C-CF ₂ CF ₃	"
	"	"	CH=CH ₂	"
	"	"	CH ₂ -CH ₃	"
50	"	"	CH ₃	"
	"	"	CH ₂ CH ₂ OH	"
	"	"	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	"
55	"	"	CH=CH-CH ₃ (E)	"
	"	"	CH=CH-CH ₃ (Z)	"
	"	"	CH ₂ -C=CH ₂	"
60			CH ₃	"
			○	"
65				

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
"	"	CF ₂ CF ₃	"
"	"	CH ₂ Ph	"
"	"	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	"
"	"	C≡C-S CH ₃	"
"	"	C≡C-SPh	"
"	"	CH=C=CH ₂	"
"	"	CH ₂ C≡C-H	"
"	"	(CH ₂) ₃ CH ₃	"
"	O	CH ₂	"
"	O-CH ₂	CH ₂	"
"	O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-S(O ₂)-CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-C-NH-	CH ₂	"
	O		
"	C-CH ₃	H	"
	O		
"	"	CH ₃	"
"	C-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	"
	O		
"	C-CH ₃	H	CH ₃
	O		
"	"	CH ₃	"
"	"	"	
"	OH	C-CH ₃	CH ₂ CH ₃
		O	H
"	C-CH ₂ OH	H	H
	O		
"	"	CH ₃	H
"	C-CH ₂ Cl	H	H
	O		
"	"	CH ₃	H
CH ₃	OH	CF=CF ₂	H
"	"	2-pyridyl	"

0 245 170

R¹

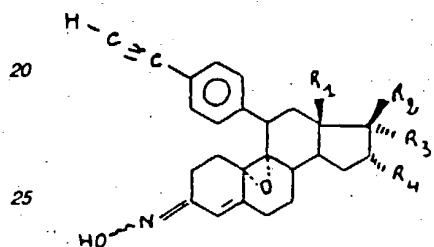
R²

R³

R⁴

5	"	"	3-pyridyl	"
	"	"	4-pyridyl	"
	"	"	H	"
10	"	"	CH ₂ -CN	"
	"	O-CH ₂ -CH=CH-		"

15 D/. Les produits de formule :



30 dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes (le sigle " signifie que le substituant est le même que celui qui précède).

35

40

45

50

55

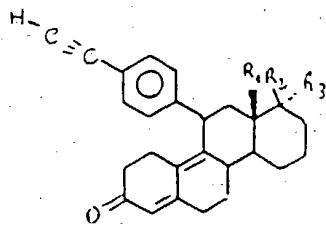
60

65

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
CH ₃	OH	C≡C-H	H
"	"	C≡C-CH ₂ CH ₃	H
"	"	C≡C-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
"	"	C≡C- 	H
"	"	C≡C-Ph	"
"	"	C≡C-CF ₃	"
"	"	C≡C-CF ₂ CF ₃	"
"	"	CH=CH ₂	"
"	"	CH ₂ -CH ₃	"
"	"	CH ₃	"
"	"	CH ₂ CH ₂ OH	"
"	"	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (E)	"
"	"	CH=CH-CH ₃ (Z)	"
"	"	CH ₂ -C=CH ₂ CH ₃	"
"	"		"
"	"	CF ₂ CF ₃	"
"	"	CH ₂ Ph	"
"	"	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	"
"	"	C≡C-S CH ₃	"
"	"	C≡C-SPh	"
"	"	CH=C=CH ₂	"
"	"	CH ₂ C≡C-H	"

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	"	"	(CH ₂) ₃ CH ₃	"
	"	O	CH ₂	"
10	"	O-CH ₂	CH ₂	"
	"	O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	"
	"	O-S(O ₂)-CH ₂ -	CH ₂	"
15	"	O-C(=O)-NH-	CH ₂	"
	"	C(=O)-CH ₃	H	"
20	"	"	CH ₃	"
	"	C(=O)-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	"
25	"	C(=O)-CH ₃	H	CH ₃
	"	"	CH ₃	"
30	"	"	"	CH ₂ CH ₃
	"	OH	C(=O)-CH ₃	H
35	"	C(=O)CH ₂ OH	H	H
	"	"	CH ₃	H
40	"	C(=O)CH ₂ Cl	H	H
	"	"	CH ₃	H
45	CH ₃	OH	CF=CF ₂	H
	"	"	2-pyridyl	"
50	"	"	3-pyridyl	"
	"	"	4-pyridyl	"
	"	"	H	"
55	"	"	CH ₂ -CN	"
	"	O-CH ₂ -CH=CH-		"
60				

E/. Les produits de formule :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes (le sigle " signifie que le substituant est le même que celui qui précéde).

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
CH ₃	OH	C≡C-H	H	20
"	"	C≡C-CH ₂ CH ₃	H	
"	"	C≡C-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	
"	"	C≡C-	H	25
"	"	C≡C-Ph	"	
"	"	C≡C-CF ₃	"	
"	"	C≡C-CF ₂ CF ₃	"	30
"	"	CH=CH ₂	"	
"	"	CH ₂ =CH ₃	"	
"	"	CH ₃	"	35
"	"	CH ₂ CH ₂ OH	"	
"	"	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	"	
"	"	CH=CH-CH ₃ (E)	"	40
"	"	CH=CH-CH ₃ (Z)	"	
"	"	CH ₂ -C=CH ₂	"	45
"	"	CH ₃	"	
"	"	Ph	"	
"	"	CF ₂ CF ₃	"	50
"	"	CH ₂ Ph	"	
"	"	CH ₂ CH ₂ -CO ₂ H	"	
"	"	C≡C-S CH ₃	"	
"	"	C≡C-SPh	"	55
"	"	CH=C=CH ₂	"	
"	"	CH ₂ C≡C-H	"	60

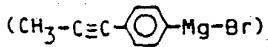
R ¹	R ²	R ³	R ⁴
"	"	(CH ₂) ₃ CH ₃	"
"	O	CH ₂	"
"	O-CH ₂	CH ₂	"
"	O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-S(O ₂)-CH ₂ -	CH ₂	"
"	O-C-NH- O	CH ₂	"
"	C-CH ₃ O	H	"
"	"	CH ₃	"
"	C-CH ₂ -CH ₃ O	CH ₃	"
"	C-CH ₃ O	H	CH ₃
"	"	CH ₃	"
"	"	"	CH ₂ CH ₃
"	OH	C-CH ₃ O	H
"	C-CH ₂ OH O	H	H
"	"	CH ₃	H
"	C-CH ₂ Cl O	H	H
"	"	CH ₃	H
CH ₃	OH	CF=CF ₂	H
"	"	2-pyridyl	"
"	"	3-pyridyl	"
"	"	4-pyridyl	"
"	"	H	"
"	"	CH ₂ -CN	"
"	O-CH ₂ -CH=CH-		"

0 245 170

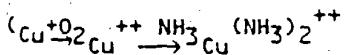
Exemple 1 : 17 β -hydroxy 17 α -(1-propynyl) 11 β -4-(1-propynyl) phényl/estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-diméthoxy 11 β -4-(propynyl) phényl/ 17 α -propynyl-estr-9-ène 5 α ,17 β -diol.

A une solution de 1.49 g de 3,3-diméthoxy 17 β -hydroxy 17 α -(1-propynyl) estra 5,10-époxy 9(11)-ène dans 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous atmosphère inerte, à + 10°C, 150 mg de CuCl, ajoute à la suspension verte 20 cm³ de bromure de 1-propynyl phényl magnésium



en solution dans le tétrahydrofurane et titrant 0.75 M/l, agite pendant 1 heure et demie à 20°C, ajoute 20 cm³ d'une solution à 10% de NH₄Cl et 50 cm³ d'eau, agite fortement en présence d'air

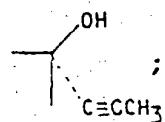


soluble et bleu)

extrait par l'acétate d'éthyle, séche, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétone (95-5) et isole 1.52 g de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme)

absorption à 3602 cm⁻¹ et 2250 cm⁻¹



3470 cm⁻¹ OH; 2220 cm⁻¹ C≡C-CH₃.

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,45 ppm : hydrogènes du 18 Me

pics à 1,06-1,89 ppm : hydrogènes de C≡C-CH₃

pics à 3,21-3,23 ppm : hydrogènes des 2-OCH₃

pics à 4,24-4,33 ppm : hydrogène en 11

pic à 4,71 ppm : hydrogène de OH

pics à 7,08-7,17 ppm } hydrogènes aromatiques

pics à 7,24-7,33 ppm }

Stade B : 17 β -hydroxy 17 α -(1-propynyl) 11 β -4-(1-propynyl) phényl/estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1 g de 3,3-diméthoxy 11 β -4-(propynyl) phényl/ 17 α -propynyl estra-9-ène 5 α ,17 β -diol obtenu au stade A, 10 cm³ d'éthanol, 2 g de résine "cedex" préalablement lavée à l'éthanol, porte le mélange réactionnel au reflux, l'y maintient pendant 1 heure et 30 minutes, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (97,5-2,5) et obtient 803 mg de composé recherché brut, dissout celui-ci dans 5 cm³ d'éther, ajoute 5 cm³ d'éther isopropylique, amorce la cristallisation, distille l'éther sous pression réduite jusqu'à un volume de 5 cm³ environ, essore, lave à l'éther isopropylique, séche et isole 539 mg de composé recherché. F = 120-130°C. / α /D = + 147 (c = 0,5%, CHCl₃).

Spectre IR (chloroforme)

absorption à 3603 cm⁻¹ : OH :

absorption à 2220 cm⁻¹ et 2250 cm⁻¹ : C≡C :

absorption à 1654 cm⁻¹ et 1600 cm⁻¹ : C=O et C=C :

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0.5 ppm : hydrogènes du 18 Me
 pics à 1.92 et 2.07 ppm : hydrogènes de $\equiv C-CH_3$
 pics de 4.37 à 4.44 ppm : hydrogène en 11
 5 pic à 5.8 ppm : hydrogène en 4
 pics à 7.09 et 7.311 ppm : 4H aromatiques quadruplet $J = 8$ Hz

Spectre UV (éthanol)

λ_{max} : 246 $\epsilon = 22000$
 10 λ_{max} : 255 $\epsilon = 22900$
 λ_{max} : 301 $\epsilon = 18100$.

Dichroisme circulaire (EtOH)

$\lambda = 250$ nm $\Delta \epsilon = -27.5$
 15 $\lambda = 256$ nm $\Delta \epsilon = -31.2$
 $\lambda = 301$ nm $\Delta \epsilon = +22.8$
 $\lambda = 356$ nm $\Delta \epsilon = -0.75$

Préparation du 1-(4-bromophényl) propyne.

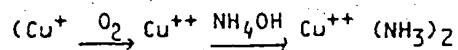
20 Le 1-(4-bromophényl) propyne qui sert à préparer le magnésien, utilisé au stade A de l'exemple 1, peut être préparé comme suit :

On mélange sous atmosphère inerte 75 g de p-bromo propiophénone et 78.5 g de pentachlorure de phosphore, chauffe progressivement pour arriver vers $100\text{--}C$ en 1 heure, observe un fort dégagement d'acide chlorhydrique pendant environ 20 minutes, distille le trichlorure de phosphore formé sous pression réduite puis reactifie et obtient 63 g de produit recherché encore impur. On introduit ce dernier dans un mélange de 250 cm³ d'éthanol et 65 g de potasse en pastille, porte au reflux, maintient le reflux pendant 2 heures 30 minutes, verse le mélange réactionnel dans 1 litre d'eau et de glace, extrait à l'éther, lave à l'eau salée, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, rectifie et obtient 24.2 g. $E_b = 0.1$ mbar = $72/74\text{--}C$.

30 Exemple 2 : 11 β -(3-éthynylphényl) 17 β -hydroxy 17 α -(1-propynyl) estra 4,9-dién-3-one.

Stade A: 3,3-diméthoxy 11 β -(3-triméthylsilyléthynylphényl) 17 α -propynyl estra-9-én-5 α ,17 β -diol.

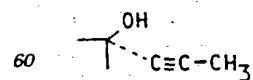
On place sous atmosphère inerte 5 g de 3-(triméthylsilyléthynyl) bromobenzène dans 100 cm³ d'éther, ajoute en 5 minutes environ à $-5\text{--}C$, 12.5 cm³ de suspension de n-Buti à 1,6M dans l'hexane, agite pendant 45 minutes à $-2\text{--}C$, refroidit à $-7\text{--}C$ et ajoute en 5 minutes par petites fractions 1.9 g de CuI, agite pendant 30 minutes à $-5\text{--}C$, ajoute alors en 5 minutes une solution de 1.5 g de 3,3-diméthoxy 17-hydroxy 17-(1-propynyl) estra 5,10-époxy 9(11)-éne dans 15 cm³ d'éther, laisse revenir à température ambiante, agite, essore 1 heure, verse le mélange réactionnel dans 200 cm³ de NH₄Cl M, ajoute 2.5 cm³ d'ammoniaque concentré, agite vigoureusement en présence d'air



45 bleu soluble), agite pendant 15 minutes, extait à l'éther, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle-triéthylamine (97-3-0,4) et isole 720 mg de produit recherché. $/a/d = -74.5\text{--}$ ($c = 0.6\%$ CHCl₃).

Spectre IR (chloroforme)

50 absorption à 3473cm⁻¹ : OH associé ;
 absorption à 2156cm⁻¹ : $C \equiv C-Si$;
 absorption à 1237cm⁻¹ et 846cm⁻¹ : SiMe₃ ;
 absorption à 1102cm⁻¹, 1047cm⁻¹ : cétal ;
 absorption à 1596cm⁻¹, 1573cm⁻¹ et 1479cm⁻¹ : aromatiques ;
 55 absorption à 3603cm⁻¹ ;
 absorption à 2136cm⁻¹



Spectre RMN (deutérochloroforme)

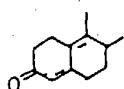
pic à 0,25 ppm : hydrogènes de Si(CH₃)₃
 pic à 0,45 ppm : hydrogènes du 18 Me
 pic à 1,89 ppm : hydrogènes du méthyle de C=C-CH₃
 pics à 4,25-4,73 ppm : hydrogène en 11
 pics à 7,11-7,37 ppm : hydrogènes du noyau aromatique.

Stade B : 11β-(3-éthynylphénol) 17β-hydroxy 17α-(1-propynyl) estra 4,9-dién-3-one.

On introduit 680 mg de 3,3-diméthoxy 11β-(3-triméthylsilyléthynyl phénol) 17α-propynyl estr-9-ène, 5α,17β-diol, 20 cm³ de méthanol, 0,7 cm³ de solution aqueuse 2N de soude, agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 1 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, agite pendant 1 heure à température ambiante, ajoute 1 cm³ de solution aqueuse M de CO₃HK, concentre sous pression réduite, ajoute au résidu de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, séche et concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie sur silicé en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5) et obtient 383 mg de produit attendu. /α_D = +62° (c = 0,50% chloroforme).

Spectre IR (chloroforme)

absorption à 3600cm⁻¹ : OH;
 absorption à 3304cm⁻¹ et 2100cm⁻¹ : -C≡C-CH ;
 absorption à 2235cm⁻¹ : -C≡C-C-;



C=O 1675cm⁻¹
 C=C 1596cm⁻¹

absorption à 1576cm⁻¹ et 1480cm⁻¹ : aromatiques ;

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,53 ppm : hydrogènes du 18 Me
 pic à 1,93 ppm : hydrogènes du méthyle du C≡C-CH₃
 pic à 3,08 ppm : hydrogène du H-C≡C-
 pics de 4,4 à 4,47 ppm : hydrogène en 11
 pic à 5,82 ppm : hydrogène en 4
 pics de 7,2 à 7,36 ppm : hydrogènes du noyau aromatique.

Spectre UV (chloroforme)

max : 238 ε = 18300 ;
 max : 247 ε = 16100 ;
 max : 301 ε = 19800.

Dichroïsme circulaire (dioxane)

214 nm Δε = -6
 248 nm Δε = -4,4
 280 nm Δε = +9,7
 286 nm Δε = +12
 300 nm Δε = +14,5
 350 nm Δε = -1

Préparation du 3-(triméthylsilyléthynyl) bromobenzène.

Le 3-(triméthylsilyléthynyl) bromobenzène utilisé au départ du stade A de l'exemple 2 peut être préparé comme suit :

Stade A : 1-bromo 3-éthynylbenzène.

Stade 1 : On introduit 38 g de m-bromoacétophénone, 42 g de pentachlorure de phosphore, laisse réagir pendant 15 minutes, chauffe à 70-75°C pendant 1 heure, on distille l'oxychlorure de phosphore formé sous 100 mg de Hg, puis distille à sec sous pression réduite et obtient 37 g de dérivés chlorés intermédiaires. Eb : 5mm/Hg = 90-100°C.

Stade 2 : On introduit 45 g de potasse en pastilles, 150 cm³ d'alcool, agite pendant 30 minutes jusqu'à dissolution totale à 30°C, ajoute en une seule fois 37 g de produit obtenu au stade 1, maintient le reflux pendant 2 heures, verse le mélange réactionnel dans 1 litre d'eau glacée, extrait à l'éther, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute 200 cm³ de chlorure de méthylène au résidu, traite au charbon actif, agite, séche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, réactifie sous 10,15 mmHg et obtient 9,5 g de produit recherché. Eb 10-15 mm/Hg = 80-85°C.

Stade B : 3-(triméthylsilyl)éthynyl bromobenzène.

On introduit sous atmosphère inerte 9,5 g de composé obtenu au stade 2 précédent, dans 100 g de tétrahydrofurane, ajoute à $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en 15 minutes environ 69 cm³ d'une solution 0,8M de bromure d'éthyl magnésium, agite pendant 15 minutes à 25°C puis ajoute en 2 minutes sans refroidir 8 cm³ de chlorure de triméthylsilyle, agite pendant 30 minutes à 25°C , verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse 2M de ClNH_4 , extrait à l'éther, sèche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, rectifie et obtient 12,1 g de produit recherché. Eb : 0,05 mm/Hg = $78\text{-}84^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (chloroforme)

absorption à 2160 cm⁻¹ : C≡C ;
absorption à 1250 cm⁻¹, 874 cm⁻¹ et 845 cm⁻¹ : Si-Me₃ ;
absorption à 1590 cm⁻¹, 1581 cm⁻¹, 1520 cm⁻¹ et 1503 cm⁻¹ : noyau aromatique.

Spectre RMN (deutérochloroforme)

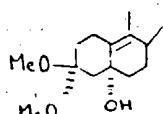
pic à 0,23 ppm : hydrogènes à Me₃Si ;
pics de 6,98 à 7,62 ppm : hydrogènes des noyaux aromatiques.

Exemple 3 : 11 β -(4-éthynylphényle) 17 β -hydroxy 17 α -(1-propynyl) estra-4,9-dièn-3-one.20 Stade A : 3,3-diméthoxy 17 α -propynyl 11 β -4-/(triméthylsilyl) éthynyl/ phényle/ estr-9-én 5 α ,17 β -diol.Stade 1 : Préparation du magnésien du (p-bromophényléthynyl) triméthylsilane.

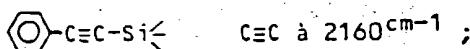
On introduit sous atmosphère inerte 2 g de magnésium en tournures, 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, quelques gouttes de réactif bromé, on amorce la réaction par quelques gouttes de dibromoéthane et chauffage, introduit en 20 minutes environ de manière à maintenir le reflux 18,6 g de (p-bromophényléthynyl) triméthylsilane en solution dans 70 cm³ de tétrahydrofurane, agite encore 15 minutes au reflux, puis laisse reposer et obtient un magnésien titrant 1M/l.

Stade 2 : Condensation.

On introduit à 0°C sous atmosphère inerte 1,86 g de 3,3-diméthoxy 17 β -hydroxy 17 α -(1-propynyl) estra 5,10-époxy 9(11)-éne, 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, ajoute '90 mg de Cl₂Cu₂ puis rapidement 30 cm³ de la solution de magnésien obtenue au stade 1 ci-dessus, on refroidit à 0°C, agite pendant 1 heure à cette température, laisse remonter à + 20°C en 30 minutes, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange de chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (97-3) et obtient 2 g du produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

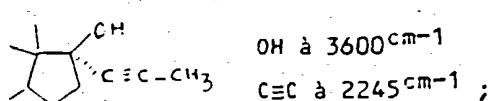
OH associé à 3480 cm⁻¹ ; MeO à 2840 cm⁻¹ ;
diméthoxycétal à 1118 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 1072 cm⁻¹.



C≡C à 2160 cm⁻¹ ;

aromatiques à 1602 cm⁻¹, 1502 cm⁻¹, 1556 cm⁻¹ ;

Si(Me)₃ à 1250 cm⁻¹, 872 cm⁻¹ et 843 cm⁻¹ ;



OH à 3600 cm⁻¹

C≡C à 2245 cm⁻¹ ;

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,24 ppm : hydrogènes de SiMe₃
pic à 0,42 ppm : hydrogènes du 18-Me
pic à 1,87 ppm : hydrogènes de ≡C-Me

pics à 3,20 et 3,40 ppm : hydrogènes OMe
 pic à 4,28 ppm : hydrogène en 11
 pic à 4,70 ppm : hydrogène de OH
 pics de 7,15 à 7,37 ppm : hydrogènes aromatiques.

Stade B : 11β -(4-éthynylphényl) 17β -hydroxy 17α -(1-propynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade 1 : Coupure du silyl.

On introduit sous atmosphère d'azote 1 g de dérivé silyle obtenu au stade A, 95 cm³ de méthanol, 5 cm³ d'eau, agite jusqu'à dissolution, ajoute 1 cm³ d'ammoniaque 28% (12N), porte le mélange réactionnel au reflux et agite pendant 2 heures, ajoute 0,2 cm³ de solution aqueuse 10N de soude, agite pendant 15-minutes au reflux et obtient la solution A.

Stade 2 : Déshydratation, décétalysation.

On laisse revenir la solution A vers 40°C, ajoute 15 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, agite pendant 15 minutes à 40°C, refroidit, dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave au bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, ajoute 5 cm³ d'éther au résidu, amorce et laisse cristalliser 16 heures, essore, lave, sèche et obtient 383 mg de produit recherché.
 $E = 155^{\circ}\text{C}$.

/g/p = +140.5 (c = 0.5%, chloroform).

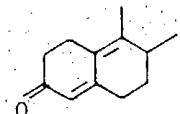
Les liqueurs mères sont chromatographiées sur silice en éluant par le mélange benzène-acétate d'éthyle (8-2), on isole 335 mg de produit brut que l'on cristallise dans l'éther et obtient 208 mg de produit recherché. $F = 155^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (chloroforme).

-OH à 3600 cm⁻¹

-C≡C-Me à 2240 cm⁻¹

$$\begin{array}{l} \text{---C}\equiv\text{C---H} \\ \left. \begin{array}{l} \text{---CH} \text{ à } 3305 \text{ cm}^{-1} \\ \text{C}\equiv\text{C} \text{ à } 2105 \text{ cm}^{-1} \end{array} \right\} \end{array}$$



$\zeta = 0 \rightarrow 1657 \text{ cm}^{-1}$

$$c = c_0 \lambda^{-1600 \text{ cm}^{-1}}$$

c / c à 1590cm^{-1} , 1505cm^{-1} et 835cm^{-1} .

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,5 ppm : hydrogènes du 18-Me

pic à 1,92 ppm : hydrogènes du β C-Me

pic à 3,06 ppm : hydrogènes de $\equiv\text{C}-\text{H}$

pics de 4,41 à 4,48 ppm : hydrogènes en

pic à 5,82 ppm : hydrogène en 4

pics de 7,12 à 7,20 ppm } hydrogènes du noyau aromatique
 pics de 7,15 à 7,37 ppm

Spectre UV (éthanol)

Specie 3v (ethanol)

$$253 \text{ nm} \cdot \varepsilon = 22300$$

302 nm $\epsilon = 20200$.

Dichroisme circulaire (dioxane)

248 nm $\Delta\epsilon = -30$

5 254 nm $\Delta\epsilon = -32$

300 nm $\Delta\epsilon = +21.2$

355 nm $\Delta\epsilon = -0.9$.

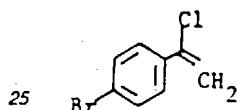
Préparation

10 Le parabromophényléthynyl triméthylsilane utilisé au stade 1 du stade A de l'exemple 3 peut être préparé comme suit :

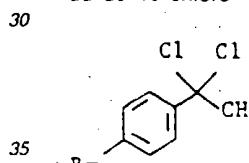
Stade A : p-bromophényl acétylène.

15 Stade 1 : Préparation de dérivés chlorés intermédiaires par action du pentachlorure de phosphore sur la p-bromoacétophénone.

On introduit 95 g de p-bromoacétophénone, 107 g de pentachlorure de phosphore, chauffe à 70°C. observe, après fusion, un important dégagement d'acide chlorhydrique, maintient à cette température pendant 10 minutes, rectifie sous pression réduite et obtient une première fraction (10 g) correspondant au 20 produit monochloré



et distillant à 95°C sous 5 mm/Hg et une deuxième fraction eb : 100-102°C sous 5 mm/Hg et correspondant au dérivé chloré



Les deux produits conduisant après traitement au même dérivé, nous les avons joints ; poids total 83.5 g (mélange A).

40 Stade 2 : Préparation du p-bromophénylacétylène par action de la potasse sur les dérivés halogénés intermédiaires.

On introduit le mélange A obtenu au stade 1 dans 430 g de solution à 25% de potasse dans l'éthanol, porte au reflux et maintient pendant 3 heures, refroidit, verse le mélange réactionnel sur 2,5 l d'eau glacée, extrait à l'éther, lave à l'eau, séche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, rectifie sous pression réduite et obtient 26.5 g de produit attendu.
Eb : 10 mm/Hg = 90°C.

50 Stade B : p-bromophényléthynyl triméthylsilane.

Stade 1 : Préparation du bromure d'éthyl magnésium.

On introduit sous atmosphère inerte 8.5 g de tournure de magnésium, 20 cm³ d'éther, ajoute quelques gouttes de bromure d'éthyle, chauffe pour amorcer la réaction, ajoute en 1 heure de manière à maintenir le reflux 25 cm³ de bromure d'éthyle dans 300 cm³ d'éther, agite encore pendant 30 minutes après la fin de l'introduction puis laisse reposer. titre : 0,7 mole/l.

55 Stade 2 : Préparation du dérivé silyle.

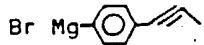
On ajoute goutte à goutte en 30 minutes 26.4 g de p-bromophényl acétylène en solution dans 100 cm³ de tétrahydrofurane dans 215 cm³ de la solution de magnésien préparée ci-dessus. La réaction est vive et immédiatement accompagnée d'un dégagement important d'éthane et d'une élévation de la température. On ramène la température à 15-20°C, agite encore pendant 10 minutes et ajoute goutte à goutte en 5 minutes 20 cm³ de chlorotriméthylsilane ; on laisse revenir à température ambiante, agite pendant 30 minutes, dilue par addition de 200 cm³ de solution aqueuse saturée de CINH₄, décante, extrait au tétrahydrofurane, lave à l'eau salée, séche et concentre à sec par distillation sous pression réduite. On reprend le résidu huileux par 150 cm³ de méthanol, amorce la cristallisation, essore, lave, séche et obtient 18,67 g de produit recherché. F =

65°C.

Exemple 4 : 11β-(4-éthynylphényle) 17α-allyl 17β-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-éthylénedioxy 5α-hydroxy 11β-/4-(2-triméthysilyléthynyl) phényle/ 17-céto estr-9-ène.

On introduit sous atmosphère d'azote 22,8 g de 3,3-éthylénedioxy 5,10-époxy 17-céto estr-9-ène, 276 cm³ de tétrahydrofurane, agite jusqu'à dissolution, amène la température à 0°C, verse 1,38 g de CuCl, agite pour dissoudre, on verse rapidement 182 cm³ d'une solution de



5

10

SiMe₃ titrant 0,75 mole/l. On laisse la température redescendre à 0°C et on agite pendant 1 heure à cette température. On laisse remonter à 20°C en 30 minutes. On ajoute 1400 cm³ de solution saturée de NH₄Cl, extrait à l'acétate d'éthyle, lave par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sous pression en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1) et recueille 5,9 g de produit recherché. F = 182°C.

15

Spectre IR (chloroforme)

20

OH à 3510cm⁻¹ ;C≡C fort à 2155cm⁻¹ ;aromatiques 1602-1555-1500cm⁻¹ ;17-cétone à 1732cm⁻¹ ;SiMe₃ : probable.

25

Spectre RMN (deutérochloroforme)

30

pic à 0,24 ppm : hydrogènes de Me—Si ;

Diagram: A silicon atom (Si) is bonded to three methyl groups (Me) and one hydrogen atom (H). The H atom is labeled "Me" above it, indicating it is part of the trimethylsilyl group.

35

pic à 0,47 ppm : hydrogènes du 17-Me

pic à 3,99 ppm : hydrogènes de

Diagram: A six-membered ring with two hydroxyl groups (-OH) at positions 3 and 5. The carbon at position 17 is bonded to a hydrogen atom (H) and a methyl group (Me).

40

pics de 4,29 à 4,38 ppm : hydrogènes en 11

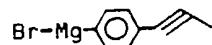
pic à 4,41 ppm : hydrogène de OH en 5

pics de 7,14 à 7,23 ppm } hydrogènes du noyau aromatique
pics de 7,37 à 7,46 ppm }

45

50

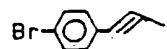
Préparation.



55

SiMe₃ utilisé au stade A de l'exemple 4 peut être préparé comme suit :

On prépare un mélange de 43,74 g de



60

SiMe₃ dans 165 cm³ de tétrahydrofurane (mélange A), et verse sous atmosphère inerte quelques gouttes de ce mélange dans 4,70 g de magnésium en poudre en suspension dans 12 cm³ de tétrahydrofurane. On amorce par léger chauffage à 72°C et continue l'addition de façon à maintenir la température à 68-71°C.

65

puis porte au reflux pendant 35 minutes. On obtient une solution du magnésien désiré titrant 0,75 mole/l.

Stade B : 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -/4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényl/ 17 β -hydroxy.17 α -allyl estr-9-ène

5 Dans un ballon: on introduit la totalité du magnésien préparé à partir de 43 mmoles de bromure d'allyle soit 26 mmoles environ d'allyl Mg-Br. On ajoute goutte à goutte en agitant 3,01 g de 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -/4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényl/ 17-céto estr-9-ène en solution dans 32 cm³ de tétrahydrofurane en 7 minutes. Après addition, on agite pendant 1 heure à 20°C. On ajoute 62 cm³ de solution aqueuse saturée de NH₄Cl, extrait à l'éther, lave par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5) puis par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (85-15) et obtient 2,37 g de produit recherché. F = 192-193°C.

15 Spectre IR

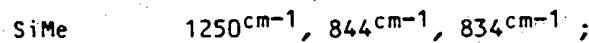
OH associé à 3505 cm⁻¹ ;

cétal ;

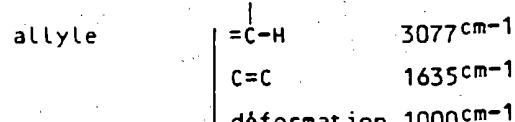
20



25



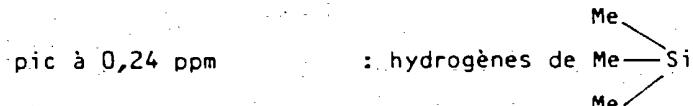
30



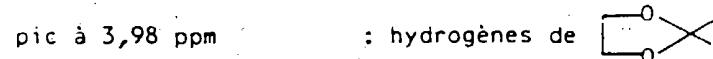
35

Spectre RMN (deutérochloroforme)

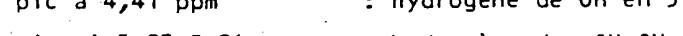
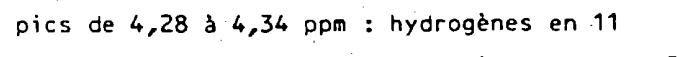
40



45



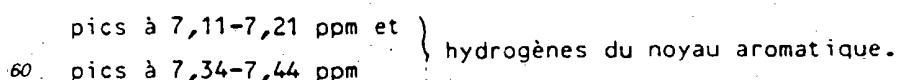
50



55



65



0 245 170

Stade C : 11 β -(4-éthynylphényle) 17 α -allyl 17 β -hydroxy estra-4,9-dièn-3-one.

1ère étape : coupure du silyle.

On introduit 2.14 g de 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -(4-(2-triméthysilyléthynyl) phényle) 17 β -hydroxy 17 α -allyl estr-9-ène dans 200 cm³ d'un mélange méthanol-eau (95-5). On chauffe à 40°C en agitant jusqu'à dissolution totale, ajoute 2.17 cm³ de NH₄OH (\approx 12N), porte au reflux, pendant 2 heures et 15 minutes, ajoute 0.78 cm³ de solution aqueuse 5N de soude, agite encore pendant 15 minutes au reflux, laisse la température redescendre à 38°C.

2ème étape : déblocage de la cétone et déshydratation.

Au mélange réactionnel à 38°C obtenu ci-dessus, on ajoute 33 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, agite pendant 15 minutes à 20°C, dilue par 200 cm³ d'eau légèrement salée, extrait à l'acétate d'éthyle, lave par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5) et obtient 1.35 g de produit recherché. F = 116°C.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

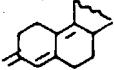
60

65

5

Spectre IR10 OH complexe 3620 cm^{-1} , 3600 cm^{-1} , 3560 cm^{-1}

15 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 3305 cm^{-1}
 $\text{C}\equiv\text{C}$ 2108 cm^{-1}

20  $\text{C}=\text{O}$ 1655 cm^{-1}
 $\text{C}=\text{C}$ 1603 cm^{-1}

25 groupe allyle $=\text{C}-\text{H}$ 3080 cm^{-1}
 $\text{C}=\text{C}$ 1440 cm^{-1} épaulement
 déformation 998 cm^{-1}
 " 919 cm^{-1}

30 noyau 1593 cm^{-1} épaulement
 aromatique 1558 cm^{-1}
 35 1503 cm^{-1}

Spectre RMN (deutérochloroforme)

40 pic à $0,55\text{ ppm}$: hydrogènes de 18-Me
 pic à $3,07\text{ ppm}$: hydrogènes de $\text{H-C}\equiv\text{C-}$
 45 pics à $4,41-4,48\text{ ppm}$: hydrogènes en 11
 pics à $5,12-5,31\text{ ppm}$: hydrogène de $-\text{CH}=\text{CH}_2$
 pic à $5,81\text{ ppm}$: hydrogène en 4
 50 pics de $5,83$ à $6,22\text{ ppm}$: hydrogènes de $-\text{CH}=\text{CH}_2$
 pics à $7,11-7,21\text{ ppm}$ et } hydrogènes du noyau aromatique.
 pics à $7,35-7,49\text{ ppm}$

55

60

65

Exemple 5 : 17 α -(chloroéthynyl) 11 β -(4-éthynylphényle) 17 β -hydroxy estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-éthylénedioxy 17 α -chloroéthynyl 11 β -/4-(triméthylsilyl) éthynyl/ phényle/ estr-9-ène 5 α ,17 β -diol.

Dans 10 cm³ de n-butyllithium dans l'hexane 1,6M, on ajoute lentement à -5°C, 25 cm³ d'éther puis goutte à goutte 0,67 cm³ de *cis* dichloroéthylène en solution dans 5 cm³ d'éther, agite pendant 10 minutes la suspension obtenue, ajoute rapidement 1,01 g de 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -/4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényle/ 17-céto estr-9-ène en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, laisse revenir à 20°C, agite pendant 30 minutes, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de NH₄Cl, extrait à l'éther, sèche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5), cristallise dans l'éther isopropylique et obtient 884 mg de produit recherché.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

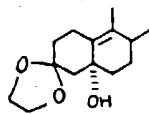
55

60

65

Spectre IR (chloroforme)

Présence de

OH associé à 3500 cm⁻¹

aromatiques

1602 cm ⁻¹
1555 cm ⁻¹
1500 cm ⁻¹

SiMe₃

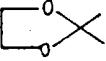
1250 cm ⁻¹
967 cm ⁻¹
845 cm ⁻¹

Spectre RMN (deutérochloroforme)pic à 0,25 ppm : hydrogènes de Me₃Si-

pic à 0,45 ppm : hydrogènes du 18-Me

pics à 3,74-4,44 ppm : hydrogènes des OH

pic à 3,97 ppm

: hydrogènes de 

5

pics à 4,3-4,37 ppm

: hydrogène en 11

pics à 7,17-7,2 ppm

} hydrogènes du noyau aromatique.

10 pics à 7,33-7,43 ppm

Stade B: 17 α -(chloroéthynyl) 11 β -(4-éthynylphényle) 17 β -hydroxy estra-4,9-dién-3-one.

A une solution de 860 mg de 3,3-éthylénedioxy 17 α -chloroéthynyl 11 β -4-(triméthylsilyl) éthynyl/ phényle estr-9-ène 5 α ,17 β -diol obtenu au stade A dans 30 cm³ de méthanol, on ajoute 3 cm³ de solution aqueuse N de soude, agite à 50°C pendant 20 minutes puis pendant 1 heure à 20°C. On ajoute 7 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique et 30 cm³ de méthanol, laisse à 20°C pendant 30 minutes, réduit le volume de solvant par distillation sous pression réduite, ajoute de l'éther, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, extrait à l'éther, séche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5), empâte dans un mélange d'éthanol et d'eau, séche et obtient 450 mg de produit recherché.

25 Spectre IR (chloroforme)

Absence de cétal

Présence de OH 3600 cm⁻¹30 C≡C-Cl 2212 cm⁻¹ (C≡C)C≡C-H 3302 cm⁻¹ (≡C-H)35 2100 cm⁻¹ (C≡C-)diénone 1657 cm⁻¹ (C=O)40 1602 cm⁻¹ (C=C)aromatique 1555 cm⁻¹45 1503 cm⁻¹50 Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,5 ppm : hydrogènes de 18-Me

pic à 3,05 ppm : hydrogènes du H-C≡C-

55 pic à 4,44 ppm : hydrogènes en 11

pic à 5,8 ppm : hydrogènes en 4

pics à 7,11-7,21 ppm } hydrogènes du noyau aromatique..

60 pics à 7,38-7,48 ppm }

65

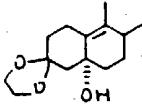
Exemple 6 : 17-(chloroéthynyl) 11 β -(4-éthynylphényle) 17-hydroxy 13 α -estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -4-/triméthylsilyléthynyl/ phényle/ 13 α -estr-9-én-17-one.

Une solution de 3,7 g de 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényle/ 17-céto estr-9-ène dans 650 cm³ de dioxane est irradiée pendant 3 heures avec une lampe à vapeur de mercure plongeante (Hanan TQ150) en maintenant la température de la solution à 22-24°C. On concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle (4-6) à 0,10% de triéthylamine et obtient 1,6 g de produit recherché. F = 182°C

Spectre IR (chloroforme)

Présence de

OH associé à 3508 cm⁻¹-C≡C-SiMe₃

C≡C

2155 cm⁻¹SiMe₃1250 cm⁻¹864 cm⁻¹844 cm⁻¹

17-céto

1730 cm⁻¹Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 1,11 ppm : hydrogènes de 18-Me

pic à 3,94 ppm : hydrogènes de

pic à 4,33 ppm : hydrogènes de l'hydroxyle en 5

pics à 7,03-7,12 ppm : hydrogènes du noyau aromatique.

pics à 7,33-7,43 ppm

Stade B : Isomère A et isomère B du 17-chloroéthynyl 17-hydroxy 11 β -4-(triméthylsilyléthynyl) phényle/ 13 α -estra-4,9-dièn-3-one.

On introduit 10 cm³ de suspension de n-Buli dans l'hexane, titrant 1,6M, agite sous atmosphère inerte à -5°C, ajoute lentement 25 cm³ d'éther puis goutte à goutte 0,67 cm³ de cis dichloroéthylène en solution 5 cm³ d'éther, obtient une suspension, agite encore pendant 10 minutes, ajoute 950 mg de 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -4-(triméthylsilyléthynyl) phényle/ 13 α -estr-9-én-17-one, agite pendant 30 minutes, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse de NH₄Cl, extrait à l'éther, sèche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1) à 0,20% de triéthylamine et obtient 115 mg de l'isomère A du 17-chloroéthynyl 17-hydroxy 11 β -4-(triméthylsilyléthynyl) phényle/ 13 α -estra-4,9-dièn-3-one et 235 mg de l'isomère B du 17-chloroéthynyl 17-hydroxy 11 β -4-(triméthylsilyléthynyl) phényle/ 13 α -estra-4,9-dièn-3-one.

0 245 170

Spectre IR de l'isomère A (chloroforme)

OH : 3600 cm⁻¹

C≡C de C≡C-Cl : 2212 cm⁻¹

C conjugué || 1654 cm⁻¹
O 1604 cm⁻¹

C≡C de $\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$ 2155 cm⁻¹

aromatique 1604 cm⁻¹
1504 cm⁻¹

SiMe₃ 1250 cm⁻¹
864 cm⁻¹
845 cm⁻¹

Spectre IR de l'isomère B (chloroforme)

OH : 3601 cm⁻¹

C≡C de C≡C-Cl : 2250 cm⁻¹

C conjugué || 1653 cm⁻¹
O 1621 cm⁻¹

C≡C de $\text{C}_2\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$ 2156 cm⁻¹

aromatique 1605 cm⁻¹
1503 cm⁻¹

Stade C : Isomère A du 17-chloroéthynyl 11β-(4-éthynylphényl) 17-hydroxy 13α-estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 100 mg de l'isomère A du 17-chloroéthynyl 17-hydroxy 11 β-4-/(triméthylsilyl) éthynyl/ phényl/ 13α-estra-4,9-dièn-3-one dans le méthanol, on ajoute sous atmosphère inerte 0,4 cm³ de solution aqueuse N de soude, laisse à 20°C pendant 40 minutes, ajoute 1 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, évapore une partie du solvant, ajoute de l'éther, lave par une solution de bicarbonate de sodium, sèche, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite, empâte le résidu dans l'éther isopropylique et obtient 55 mg de composé attendu dont on n'a pas déterminé la configuration en 17. D'après la littérature (Stéroids44, p. 349) il devrait s'agir du 17β-OH car provenant du produit minoritaire lors de la substitution en 17.

Spectre UV (éthanol)

max. 241 nm E¹₁ = 591 ε = 25500

60 max. 251 nm E¹₁ = 569 ε = 24500

Infl. 276 nm E¹₁ = 207

Infl. 285 nm E¹₁ = 304

max. 306 nm E¹₁ = 492 ε = 21200

65

Spectre RMN (deutérochloroform)

pic à 1,18 ppm	: hydrogènes de 18-Me	5
pic à 3,05 ppm	: hydrogènes du H-C≡C-	
pic de 3,75 à 3,97 ppm	: hydrogènes en 11	
pic à 5,71 ppm	: hydrogènes en 4	10
pics à 7,08-7,17 ppm		
pics à 7,4 -7,5 ppm	} hydrogènes du noyau aromatique.	

Stade D : Isomère B du 17-chloroéthynyl 11β-(4-éthylnylphényl) 17-hydroxy 13α-estra-4,9-dièn-3-one.

On dissout 225 mg de l'isomère B du 17-chloroéthynyl 17-hydroxy 11β-4/(triméthylsilyl) éthynyl/ phényl/ 13α-estra-4,9-dièn-3-one dans 10 cm³ de méthanol, fait barboter de l'azote, ajoute 1 cm³ de solution aqueuse N de soude, agite pendant 30 minutes sous azote à 20°C, ajoute 3 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, évapore une partie du solvant sous pression réduite, ajoute de l'eau salée, extrait à l'éther, séche, filtre, concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1) et obtient 166 mg du composé attendu.

La configuration en 17 de ce produit n'a pas été démontrée. Si l'on se base sur les données de la littérature (Stéroids 44, p. 349), il devrait s'agir de l'isomère 17α OH.

Spectre IR (chloroforme)

OH : 3601cm ⁻¹		
C≡C de C≡C-Cl : 2215cm ⁻¹		
≡C-H : 3302cm ⁻¹		
C≡C de C≡C-H : 2100cm ⁻¹		
c conjugué 1653cm ⁻¹		
O		
C=C : 1621cm ⁻¹		
aromatique 1606cm ⁻¹		
1504cm ⁻¹		
1557cm ⁻¹		

Spectre UV (éthanol)

max. 241 nm E ¹ ₁ = 552 ε = 23800		
max. 250 nm E ¹ ₁ = 526 ε = 22700		
Infl. 277 nm E ¹ ₁ = 203		
Infl. 282 nm E ¹ ₁ = 258		
Infl. 285 nm E ¹ ₁ = 297		
max. 305 nm E ¹ ₁ = 466 ε = 20100.		

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 1,12 ppm	: hydrogènes de 18-Me	50
pic à 3,07 ppm	: hydrogènes du H-C≡C-	
pic de 3,8 à 4,01 ppm	: hydrogènes en 11	
pic à 5,75 ppm	: hydrogènes en 4	55
pics à 7,11-7,21 ppm		
pics à 7,43-7,53 ppm	} hydrogènes du noyau aromatique.	

Exemple 7 : 17α-chloroéthynyl 17β-hydroxy 11β-4/(triméthylsilyl) éthynyl/ phényl/ estra-4,9-dièn-3-one.

On dissout 100 mg de 3,3-éthylénedioxy 17α-chloroéthynyl 11β-4/(triméthylsilyl) éthynyl/ phényl/ estr-9-én-5α,17β-diol dans 3 cm³ de méthanol, ajoute 0,5 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique, laisse reposer à 20°C pendant 5 heures. On concentre à sec par distillation sous pression réduite, ajoute du

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

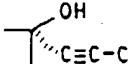
55

60

65

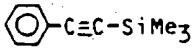
chloroforme, agite, lave à l'eau puis par une solution aqueuse M de bicarbonate de potassium, séche, filtre, concentre le filtrat à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5) et obtient 53 mg de produit attendu.

5 Spectre IR (chloroforme)

Présence de  OH : 3600 cm⁻¹
10 C≡C-Cl : 2212 cm⁻¹

dioxane  1657 cm⁻¹
15

20 C=C 1601 cm⁻¹

25  C≡C : 2156 cm⁻¹
aromatique : 1503 cm⁻¹
SiMe₃ : 1251 cm⁻¹
864 cm⁻¹
844 cm⁻¹
30

35 Spectre UV (éthanol)

infl. 235 nm E¹, = 286 ;
infl. 245 nm E¹, = 474 ;
max. 255 nm E¹, = 627 ε = 31500 ;
max. 264 nm E¹, = 580 ε = 29200 ;
Infl. 280 nm E¹, = 303 ;
max. 300 nm E¹, = 427 ε = 21500.

40 Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,23 ppm : hydrogènes du Me₃Si
45 pic à 0,48 ppm : hydrogènes de 18-Me
pic à 4,44 ppm : hydrogènes en 11
pic à 5,83 ppm : hydrogènes en 4
50 pics à 7,1 - 7,2 ppm } hydrogènes du noyau aromatique.
pics à 7,39-7,49 ppm }

55 Exemple 8 : 17α-chloroéthynyl 9α, 10α-époxy 11β-(4-éthynylphényl) 17β-hydroxy estr-4-én-3-one.

A une solution de 215 mg de 17α-chloroéthynyl 11β-(4-éthynylphényl) 17β-hydroxy estra-4,9-dien-3-one dans le chlorure de méthylène, on ajoute en plusieurs fractions 120 mg d'acide métachloroperbenzoïque, agite pendant 1 heure à 20°C, lave par une solution M de bicarbonate de potassium, séche, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (95-5) et obtient 165 mg de produit recherché.

Spectre IR (chloroforme)OH : 3600 cm⁻¹

5

C≡C-Cl C≡C : 2222 cm⁻¹-C≡C-H C≡CH : 3303 cm⁻¹

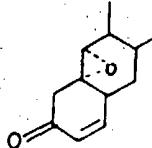
10

C≡C : 2120 cm⁻¹C=O : 1608 cm⁻¹

15

△₄ C=C : 1623 cm⁻¹aromatiques 1608 cm⁻¹

20

1557 cm⁻¹1505 cm⁻¹bande forte à 908 cm⁻¹ typique de

25

Spectre UV (éthanol)infl. 240 nm E¹₁ = 670 :

35

max. 244 nm E¹₁ = 733 ε = 32800 :max. 254 nm E¹₁ = 636 ε = 28400 :infl. 272 nm E¹₁ = 42 :infl. 280 nm E¹₁ = 16.Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,46 ppm : hydrogènes de 18-Me

40

pic à 3,08 ppm : hydrogènes de H-C≡C-

45

pics à 3,23-3,30 ppm : hydrogènes en 11

pic à 6,15 ppm : hydrogènes en 4

pics à 7,19-7,29 ppm }

50

pics à 7,45-7,55 ppm hydrogènes du noyau aromatique.

Exemple 9 : 17-acétate de 11β-(4-éthynylphényle) 17α-(2-propényle) estra 1,3,5(10)-trién-3,17β-diol et 11β-(4-éthynylphényle) 17α-(2-propényle) estra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol.

55

A une solution de 500 mg de 11β-(4-éthynylphényle) 17α-allyl 17β-hydroxy estra-4,9-dièn-3-one dans 3 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à 0°C, 0,45 cm³ d'anhydride acétique, 0,25 cm³ de bromure d'acétyle, agite pendant 1 heure à 0°C, verse le mélange réactionnel dans 5 cm³ de solution aqueuse M de bicarbonate de potassium, extrait au chlorure de méthylène, sèche et concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, on dissout le résidu dans 20 cm³ de méthanol, dégaze par barbotage d'azote et ajoute 2 cm³ de lessive de soude à 32%, agite pendant 2 heures à 20°C sous atmosphère inerte, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium additionnée de 15 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, extrait au chloroforme, sèche, filtre, concentre le filtre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate

60

65

d'éthyle (95-5) et obtient 231 mg du 17-acétate de 11β -(4-éthynylphényl) 17α -(2-propényl) estra-1,3,5(10)-trién-3, 17β -diol et 68 mg de 11β -(4-éthynylphényl) 17α -(2-propényl) estra-1,3,5(10)-trién-3, 17β -diol.

Caractéristiques physiques de l'acétate :

5

Spectre IR (chloroforme)

OH phénolique : 3599cm^{-1}

10 C≡C-H : 3302cm^{-1}

C≡C conjugué : 2100cm^{-1}

15 C acétate : 1724cm^{-1}
 $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$

20 Me : 1368cm^{-1}
 C-O-C : 1245cm^{-1}

25 Allyl =C-H : 3080cm^{-1}
 C=C : 1640cm^{-1}
 déf. : 998cm^{-1}
 30 : 920cm^{-1} .

35

Spectre UV (éthanol)

infl. 240 nm $E^1_1 = 401$;

max. 245 nm $E^1_1 = 455 \epsilon = 20700$;

max. 256 nm $E^1_1 = 409 \epsilon = 18600$;

max. 277 nm $E^1_1 = 66 \epsilon = 3000$;

max. 283 nm $E^1_1 = 68 \epsilon = 3100$;

40

max. 288 nm $E^1_1 = 60 \epsilon = 2700$;

infl. 309 nm $E^1_1 = 15$;

infl. 323 nm $E^1_1 = 12$.

45

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,36 ppm : hydrogènes de 18-Me



50

pic à 1,92 ppm : hydrogènes de $0-\text{C}=\text{CH}_3$

pic à 2,97 ppm : hydrogènes de $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-$

pic à 4,03 ppm : hydrogènes en 11

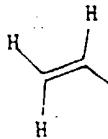
55

60

65

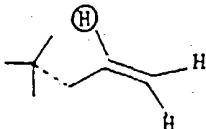
0 245 170

pics de 5,0 à 5,12 ppm : hydrogènes de



5

pics de 5,55 à 6,11 ppm : hydrogènes de



10

15

pics à 6,37-6,49 ppm : hydrogènes en 2

20

pics à 6,63-6,65 ppm : hydrogènes en 4

pics à 6,77-6,87 ppm : hydrogènes en 1

pics à 7,04-7,13 ppm } hydrogènes du noyau aromatique.

25

Caractéristiques physiques de l'alcool.

Spectre IR (nujol)

absorption générale région NH/OH

C≡C-H : 3308cm⁻¹

C≡C : 2100cm⁻¹

Allyl =C-H : 3080cm⁻¹

C=C : 1640cm⁻¹

déf. 990cm⁻¹

910cm⁻¹

aromatiques 1618cm⁻¹

1605cm⁻¹

1587cm⁻¹

1500cm⁻¹

Spectre de Masse : en accord.

Exemple 10 : 17α-acétyloxy 11β-/4-(1-propynyl) phényl/ 19-nor pregna-4,9-dièn-3,20-dione.

Stade A : 3,3-éthylènedioxy 5α-hydroxy 11β-/4-(1-propynyl) phényl/17α-hydroxy 19-nor-pregna-9-én-20-one.

a) Préparation du magnésien.

On mélange 3 g de magnésium en tournures, 10 cm³ de tétrahydrofurane, amorce avec quelques gouttes de la solution de bromure de méthyle, puis ajoute 30 cm³ d'une solution de bromure de méthyle dans le tétrahydrofurane, titrant 100 mmoles/30 cm³ de manière à maintenir le reflux, agite encore 15 minutes puis laisse au repos pendant 1 heure. Titre 2M/l.

50

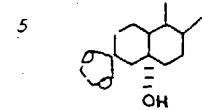
b) Condensation.

On introduit sous atmosphère inerte 2 g de 3,3-éthylènedioxy 5α-hydroxy 11β-/4-(1-propynyl) phényl/17α-triméthylsilyloxy 17β-cyano estr-9-ène puis rapidement en une seule fois 25 cm³ de solution de magnésien préalablement obtenue. On chauffe au reflux pendant 24 heures puis encore 16 heures après avoir concentré à environ 15 cm³; après retour à la température ambiante, on obtient une pâte assez épaisse dans laquelle on ajoute avec précaution environ 100 cm³ de glace et de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (8-2) et obtient 810 mg de produit recherché.

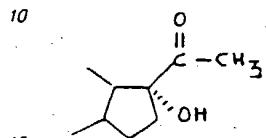
55

60

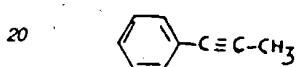
65

Spectre IR (chloroforme)

OH associé :	3510 cm ⁻¹
cétal	{ 1120 cm ⁻¹
	1099 cm ⁻¹
	1074 cm ⁻¹



{ OH	3610 cm ⁻¹
C=O	1705 cm ⁻¹
	1690 cm ⁻¹



C≡C	: 2255 cm ⁻¹
	1558 cm ⁻¹
aromatique	1508 cm ⁻¹

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,33 ppm	: hydrogènes de 18-Me
pic à 2,05 ppm	: hydrogènes de ≡C-CH ₃
pic à 2,22 ppm	: hydrogènes de COCH ₃
pic à 4,0 ppm	: cétal
pics à 4,3-4,35 ppm	: hydrogènes en 11
pic à 3,35 ppm	: hydrogènes de OH
pics à 7,07-7,17 ppm	{ hydrogènes du noyau aromatique.
pics à 7,24-7,33 ppm	

40

Stade B : 11β-/4-(1-propynyl) phényl/ 17α-hydroxy 19-nor-pregna-4,9-dièn-3,20-dione (décétalisation, conjuguaison).

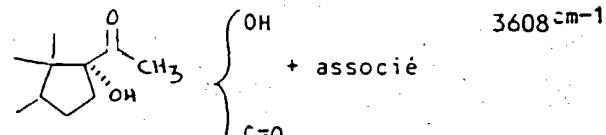
On introduit sous atmosphère inerte 650 mg de 3,3-éthylènedioxy 5α-hydroxy 11β-/4-(1-propynyl) phényl/ 17α-hydroxy 19-nor-pregn-9-én-20-one, 10 cm³ d'éthanol 96%, 1 cm³ d'eau, obtient la dissolution en tiédissant, ajoute 1 g de résine Redex CF, chauffe au reflux pendant 1 heure 30 minutes, filtre la résine et concentre le filtrat à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (8-2), reprend le résidu à l'éther, amorce la cristallisation, essore et obtient 355 mg de produit recherché. F = 150°C.

50

55

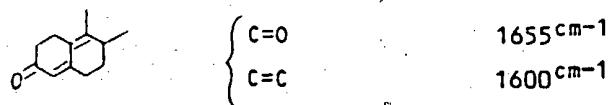
60

65

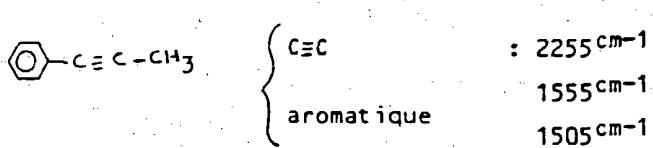
Spectre IR (chloroforme)3608 cm⁻¹1706 cm⁻¹1690 cm⁻¹

5

10

1655 cm⁻¹

15

1600 cm⁻¹2255 cm⁻¹

20

1555 cm⁻¹1505 cm⁻¹

25

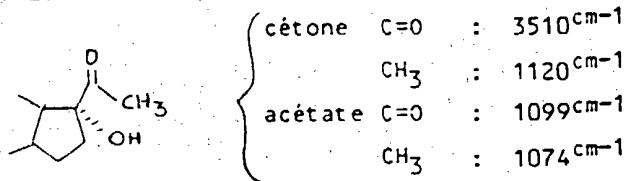
Stade C : 11β-/4-(1-propynyl) phényl/ 17α-acétoxy 19-nor-pregna-4,9-dièn-3,20-dione (acétylation).

On introduit sous atmosphère inerte 490 mg de 11β-/4-(1-propynyl) phényl/ 17α-hydroxy 19-nor-pregna-4,9-dièn-3,20-dione, 7 cm³ d'acide acétique, après dissolution on ajoute 2 cm³ d'anhydride trifluoroacétique, 120 mg d'acide paratoluène sulfonique, agite à 20°C pendant 3 heures, verse le mélange réactionnel sur 100 cm³ d'eau glacée, on essore, lave à l'eau, reprend le résidu au chlorure de méthylène, lave par une solution aqueuse M de bicarbonate de potassium, à l'eau salée, séche, filtre, cc+centre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1), empâte à l'éther isopropylique et obtient 300 mg de produit recherché. F = 185°C.

$\alpha/\alpha_0 = +173 \rightleftharpoons$ (c = 0,5% chloroforme).

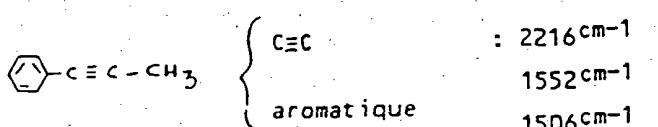
30

35

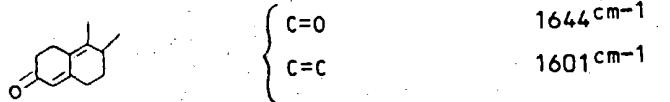
Spectre IR (chloroforme)

40

45

2216 cm⁻¹

50

1552 cm⁻¹1506 cm⁻¹1644 cm⁻¹

55

1601 cm⁻¹

60

Spectre UV (éthanol)

max. 246 nm $E^1 = 483 \epsilon = 22700$
 max. 255 nm $E^1 = 493 \epsilon = 23200$
 max. 300 nm $E^1 = 409 \epsilon = 19200$

5

Dichroïsme circulaire (éthanol)

inf. 247 nm $\Delta\epsilon = -21$
 max. 256 nm $\Delta\epsilon = -25$
 max. 301 nm $\Delta\epsilon = +21$
 10 max. 354 nm $\Delta\epsilon = -0,68$

Spectre RMN (deutérochloroforme)

- 15 pic à 0,31 ppm : hydrogènes de 18-Me
 pic à 2,04 ppm : hydrogènes de $\equiv\text{C}-\text{Me}$
 pics à 2,09-2,13 ppm : hydrogènes de COMe
 20 pics à 4,42-4,5 ppm : hydrogènes en 11
 pic à 5,83 ppm : hydrogènes en 4
 pics à 7,04-7,13 ppm } hydrogènes du noyau aromatique.
 25 pics à 7,27-7,37 ppm }

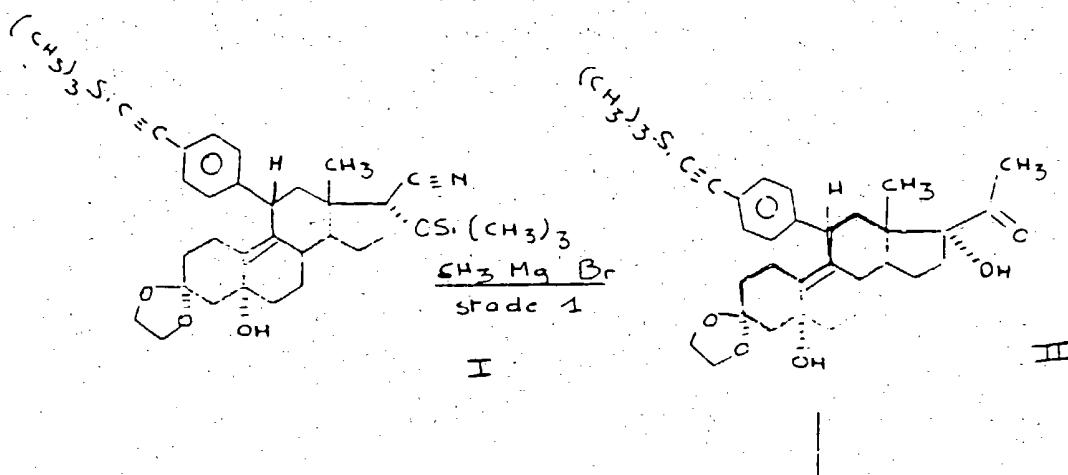
Exemple 11 : 17α -acétyloxy 11β -4-(éthylnylphényle) 19-nor-pregna-4,9-dièn-3,20-dione.

30

Stade A : 11β -(4-éthylnylphényle) 17α -hydroxy 19-nor-pregna-4,9-dièn-3,20-dione.

Ce stade se décompose ainsi :

35

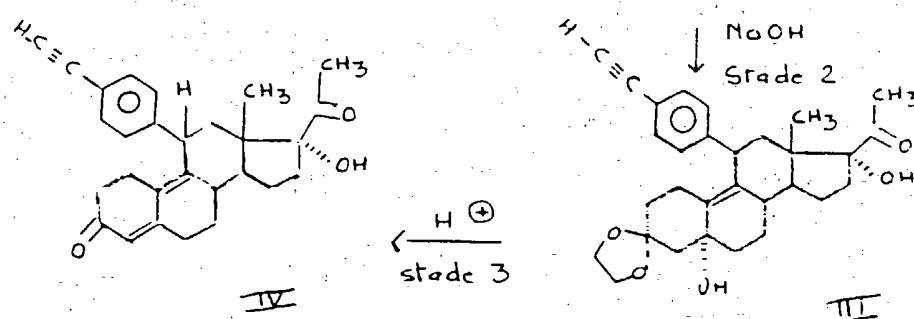


50

55

60

65



Stade 1 :

On introduit sous atmosphère inerte 1,2 g de magnésium en tournures, ajoute lentement à 30°C 20 cm³ d'une solution 2,1M de bromure de méthyle dans le tétrahydrofurane, en fin d'introduction, on laisse monter jusqu'à 50°C puis laisse revenir à 35°C et ajoute 1,79 g de 3,3-éthylénedioxy 5α-hydroxy 11β-/4-(triméthylsilyl) phényl/ 17α-triméthylsiloxy 17β-cyano estr-9-ène, porte la solution au reflux pendant 24 heures, refroidit, verse le mélange réactionnel sur 100 cm³ de solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 10%, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre, concentre le filtrat à sec, reprend le résidu à l'éther isopropylique, tritue, essore, lave les cristaux à l'éther isopropylique et obtient ainsi un premier jet de 910 mg de stéroïde II. Un second jet est obtenu par évaporation des liqueurs mères et traitement à l'éther isopropylique (120 mg), soit au total 1,03 g.

Stade 2 :

Sous atmosphère inerte, on place 1.03 g de stéroïde II, 20 cm³ de méthanol, 2 cm³ de solution aqueuse N de soude, porte à 60°C, refroidit à 20°C, ajoute 2 cm³ de solution aqueuse N d'acide chlorhydrique et concentre sous pression réduite à moitié du volume initial, verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse 1M de bicarbonate de potassium, séche, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite et obtient 1 g de produit qui contient déjà un peu de diénone IV.

Stage 3

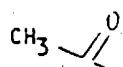
On place sous atmosphère inerte 1 g de stéroïde III, 20 cm³ de méthanol, 2 cm³ d'eau, 1,3 g de résine Redex CF préalablement lavée au méthanol, porte au reflux pendant 1 heure sous agitation, filtre et concentre le filtrat à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1), concentre la fraction intéressante, on empête le résidu à l'éther isopropyle et isole finalement 628 mg de stéroïde IV. F = 120-140°C (décomposition).

Spectre IR (CHCl_3)

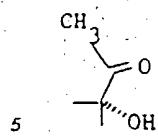
OH libre + associé : 3600cm⁻¹ et 3500cm⁻¹
 H-C≡C : 3300cm⁻¹
 -C≡C- : 2100cm⁻¹
 C=O : 1700cm⁻¹ épaulement et 1690cm⁻¹
 C=O conjugué : 1655cm⁻¹
 -C=C conjugué : 1600cm⁻¹

Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,375 ppm : hydrogènes de 18-Me



pic à 3,12 ppm : hydrogènes de



- pic à 3.0 ppm : hydrogènes de H-C≡C-
 pic à 4,37 ppm : hydrogènes en 11
 10 pic à 5,75 ppm : hydrogènes en 4
 pics à 7,37-7,05 ppm : hydrogènes du noyau aromatique.

Stade B : 17α-acétyloxy 11β-4-(éthynylphényle) 19-nor-pregna-4,9-dién-3,20-dione.

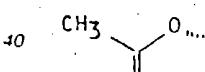
On place sous atmosphère inerte 500 mg de 11β-(4-éthynylphényle) 17α-hydroxy 19-nor-pregna-4,9-dién-3,20-dione (stéroïde IV) obtenu ci-dessus, 7 cm³ d'acide acétique, 2 cm³ d'anhydride trifluoroacétique, 120 mg d'acide paratoluène sulfonique, agite pendant 1 heure et 30 minutes à température ambiante puis verse le mélange réactionnel dans 100 cm³ d'eau, le précipité formé est essoré et lavé à l'eau. On redissout le solide dans 50 cm³ de chlorure de méthylène et lave la solution organique par une solution aqueuse M de bicarbonate de potassium, séche la phase organique, filtre, concentre à sec par distillation sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (9-1), concentre à sec la fraction intéressante, empâte le résidu à l'éther isopropyle et obtient 295 mg de produit recherché. F > 260°C.
 $\alpha/\rho = +170,5 \text{ (c} = 0,4\% \text{ CHCl}_3)$.

25 Spectre IR (chloroforme)

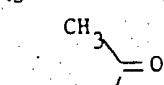
H-C≡C : 3303cm⁻¹
 -C≡C- : 2108cm⁻¹
 C=O + C= conjugué : 1658cm⁻¹ et 1605cm⁻¹
 C=O cétone : 1718cm⁻¹
 30 C=O acétate : 1733cm⁻¹
 aromatiques : 1605cm⁻¹, 1558cm⁻¹, 1503cm⁻¹, 840cm⁻¹
 méthyle de l'acétate : 1370cm⁻¹
 méthyle de l'acétone : 1355cm⁻¹

35 Spectre RMN (deutérochloroforme)

pic à 0,31 ppm : hydrogènes de 18-Me
 pic à 2,10 ppm : hydrogènes du



pic à 2,13 ppm : hydrogènes de



50 pic à 3,05 ppm : hydrogènes de H-C≡C-
 pic à 4,45 ppm : hydrogènes en 11
 pic à 5,80 ppm : hydrogènes en 4
 pics à 7,11-7,4 ppm : hydrogènes du noyau aromatique.

55 Spectre UV

max. 243 nm $\epsilon = 23400$;
 max. 252 nm $\epsilon = 22900$;
 max. 300 nm $\epsilon = 21200$.

60 Exemple 12 : 11β-(4-éthynylphényle) 17β-hydroxy 17α-(3-hydroxy 1-propynyl) estra-4,9-dién-3-one.

Stade A : 3,3-éthylénedioxy 11β-/4-(2-triméthylsilylénethynyl) phényle/17α-/3-tétrahydropyranloxy 1-propynyl/5α,17β-diol estra-9-ène.

65 On mélange 840 mg de 3-tétrahydropyranloxy 1-propyne, 25 cm³ d'éther, ajoute à 0°C en 15 minutes

environ 3 cm³ de n-butyllithium 1,65M dans l'hexane, agite pendant 15 minutes à 0°C, ajoute rapidement 1,09 g de 3,3-éthylénedioxy 5α-hydroxy 11β-/4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényl/ 17-céto estra-9-ène obtenu au stade A de l'exemple 4, en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant 30 minutes à 0°C pendant 1 heure à 20°C, verse le mélange réactionnel dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (75-25) et obtient 1,239 g de produit recherché.

Spectre IR

OH : 3599cm⁻¹ et 3510cm⁻¹
C≡C : 2230cm⁻¹ et 2155cm⁻¹
aromatiques : 1600cm⁻¹ et 1499cm⁻¹

Spectre RMN (CDCl₃)

pic à 0,25 ppm	: hydrogènes des méthyles du triméthylsilyl	15
pic à 0,47 ppm	: hydrogènes du 18-Me	10
pic à 3,0 ppm	: hydrogènes des hydroxyles	20
pic de 3,13 à 4,0 ppm	: hydrogènes de 	25
pics à 4,29-4,37 ppm	: hydrogènes en 11	25
pic à 3,7 ppm	: hydrogènes du méthylène de -C≡CH-CH ₂ -O-	30
pic à 3,97 ppm	: hydrogènes des méthylènes de l'acétal cyclique	30
pic à 4,84 ppm	: hydrogène de 	35
pics à 7,11-7,21 ppm et pics à 7,34-7,44 ppm	{ hydrogènes de (CH ₃) ₃ -Si-C≡C-phenyl	40

Stade B : 11β-(4-éthynylphényl) 17β-hydroxy 17α-(3-hydroxy 1-propynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange 500 mg de 3,3-éthylénedioxy 11β-/4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényl/ 17α-(3-tétrahydropyranyloxy 1-propynyl) 5α,17β-diol estra-9-ène obtenu au stade A, 5 cm³ de méthanol, ajoute à 20°C rapidement 0,5 cm³ de solution aqueuse 2N de soude, agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 0,75 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, agite pendant 5 heures à 20°C, ajoute 0,5 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de potassium, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (75-25), obtient 285 mg de produit recherché brut que l'on empâte dans 3 cm³ d'éther et obtient 201 mg de produit recherché. F = 120-130°C.

Spectre IR (chloroforme)

OH : 3605cm⁻¹
C≡C : 2090cm⁻¹
≡C-H : 3302cm⁻¹
- C - conjugué : 1657cm⁻¹
C = conjugué : 1602cm⁻¹
aromatique : 1552cm⁻¹ et 1503cm⁻¹

Spectre UV (éthanol)

max. 242 nm ε = 25000 ;
max. 251 nm ε = 23500 ;
max. 300 nm ε = 21100.

Dichroïsme circulaire (éthanol)220 nm $\Delta\epsilon = + 3,5$;245 nm $\Delta\epsilon = -26$;252 nm $\Delta\epsilon = -28$;5 296 nm $\Delta\epsilon = + 17$;315 nm $\Delta\epsilon = + 15$;350 nm $\Delta\epsilon = - 0,9$.Analyse : C₂₉H₃₀O₃ (426,53)

Calculés : C% 81,66 H% 7,09

10 Trouvés : 81,3 7,1.

Spectre RMN (CDCl₃)

pic à 0,52 ppm : hydrogènes de 18-Me

15 pic à 3,07 ppm : hydrogènes de l'éthynyle

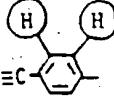
pic à 3,43 ppm : hydrogènes des hydroxyles

20 pic à 4,41 ppm : hydrogènes de -C≡C-CH₂-OH

pic à 4,39 ppm : hydrogènes en 11

pic à 5,81 ppm : hydrogènes en 4

25

pics à 7,08-7,17 ppm et
 26 pics à 7,39-7,47 ppm } hydrogènes de H-C≡C-

30

Exemple 13 : (E) 11β-(4-éthynylphényle) 17β hydroxy 17α-(3-hydroxy 1-propényl) estra-4,9-dièn-3-oneStade A : 3,3-éthylénedioxy 11β-/4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényle/17α-(3-tétrahydropyranyloxy 1-propényl) 5α,17β-diol estra-9-ène.

On mélange 1,4 cm³ d'hydrure de tributyl étain, 0,65 g de 3-tétrahydropyranyloxy 1-propyne, 6 mg d'azoisobutyronitrile, chauffe à 65°C, attend que la réaction démarre, maintient la température à 85-90°C, laisse revenir à 20°C, ajoute 25 cm³ de tétrahydrofurane, refroidit à -65°C, ajoute en 5 minutes environ 3 cm³ de n-butyllithium 1,65M dans l'hexane, agite pendant 1 heure à -65°C, ajoute 800 mg de 3,3-éthylénedioxy 5α-hydroxy 11β-/4-(2-triméthylsilyléthynyl) phényle/ 17-céto estra-9-ène obtenu au stade A de l'exemple 4, laisse revenir à 20°C, verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétone (90-10) et obtient 289 mg de produit recherché.

45

Spectre IR (chloroforme)OH : 3600cm⁻¹ et 3510cm⁻¹C≡C : 2155cm⁻¹aromatique : 1602cm⁻¹, 1555cm⁻¹ et 1500cm⁻¹.

50

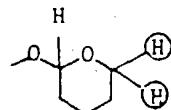
Spectre RMN (CDCl₃)

pic à 0,24 ppm : hydrogènes des méthyles du triméthylsilyl

pic à 0,53 ppm : hydrogènes de 18-Me

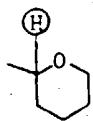
pic à 3,4 ppm : hydrogènes en 11

55 pic à 4,3 ppm : hydrogènes de



60 pic à 4,66 ppm : hydrogène de

65



5

pics à 5.75 et 5.93 ppm : hydrogène éthylénique ($J = 15.5$ Hz).

Stade B : (E) 11β -(4-éthynylphényle) 17β -hydroxy 17α -(3-hydroxy 1-propényle) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange 270 mg de 3,3-éthylénedioxy 11β -4-(2-triméthylsilylényle) phényle/ 17α -(3-tétrahydronorbornylényle) $5\alpha,17\beta$ -diol estra-9-ène obtenu au stade A, 3 cm³ de méthanol, ajoute à 20°C rapidement 0.25 cm³ de solution aqueuse 2N de soude, agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 0.35 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, agite pendant 7 heures à 20°C, ajoute une solution aqueuse de bicarbonate de potassium, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, concentré à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétone (75-25) et obtient 104 mg de produit recherché.
 $/a/b = +201 \rightleftharpoons (c = 0.4\% \text{ chloroforme})$.

10

15

Spectre IR (chloroforme)

OH : 3609 cm⁻¹

\equiv C-H : 3302 cm⁻¹

C=C : 2100 cm⁻¹

-C=conjugué : 1657 cm⁻¹

δ

C=C conjugué : 1602 cm⁻¹

aromatique : 1555 cm⁻¹ et 1503 cm⁻¹.

20

25

Spectre UV (éthanol)

max. 243 nm $\epsilon = 23200$;

max. 253 nm $\epsilon = 22500$;

max. 302 nm $\epsilon = 19900$.

30

Dichroïsme circulaire (éthanol)

219 nm $\Delta\epsilon = +4$;

245 nm $\Delta\epsilon = -24$;

252 nm $\Delta\epsilon = -25.7$;

298 nm $\Delta\epsilon = +16$;

317 nm $\Delta\epsilon = +12.5$;

351 nm $\Delta\epsilon = -0.9$.

35

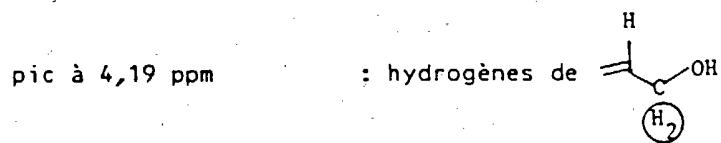
40

Spectre RMN (CDCl₃)

pic à 0,58 ppm : hydrogènes de 18-Me

45

pic à 3,07 ppm : hydrogènes de l'éthyne



50

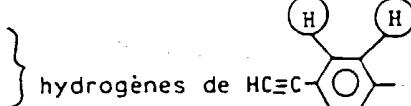
pic à 4,41 ppm : hydrogènes en 11

pics de 5,82 à 5,93 ppm : hydrogènes en 4 et hydrogènes éthyléniques

55

pics à 7,1-7,2 ppm

pics à 7,4 -7,49 ppm



60

Exemple 14 : γ -lactone de l'acide 11 β -(4-éthynylphényl) 17 β -hydroxy 3-oxo 19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-21-carboxylique.

Stade A : γ -lactone de l'acide 3,3-éthylénedioxy 11 β -/4-(2-triméthylsilylénethynyl) phényl/ 5 α -hydroxy 19-nor-17 α -pregna-9-én-21-carboxylique.

On mélange sous atmosphère inerte 5.5 cm³ de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane, refroidit à -70°C, ajoute en 10 minutes environ à -70°C, 15 cm³ de tétrahydrofurane, ajoute goutte à goutte à -70°C, 0,86 cm³ de

10 /(CH_3)₂N/2- $\text{P}(\text{O}(\text{CH}_3)_2)_2$ -CH=CH₂ en solution dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, agite pendant 30 minutes à -50°C, ajoute en 10 minutes environ 1,08 g de 3,3-éthylénedioxy 5 α -hydroxy 11 β -/4-(2-triméthylsilylénethynyl) phényl/ 17-céto estr-9-ène obtenu au stade A de l'exemple 4 en solution dans 7 cm³ de tétrahydrofurane, laisse la température revenir à 20°C en 20 minutes environ, agite pendant 16 heures à 20°C, verse sur une solution aqueuse 1M de chlorure d'ammonium, ajuste le pH à 6 à l'aide de 4 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, extrait à l'acétate d'éthyle, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange éther-acétone (9-1) et obtient 185 mg du produit attendu que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR (chloroforme)

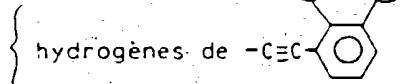
20 -C=O : 1763 cm⁻¹
OH : 3505 cm⁻¹
C≡C-Si : 2156 cm⁻¹

Spectre RMN (CDCl₃)

25 pic à 0,5 ppm : hydrogènes de 18-Me
pic à 0,23 ppm : hydrogènes des méthyles du triméthylsilyl
pic à 3,44 ppm : hydrogènes de l'hydroxyle en 5
30 pic à 3,95 ppm : hydrogènes des méthyles de l'acétal cyclique
pics à 4,27-4,36 ppm : hydrogènes en 11

35

pics à 7,08-7,18 ppm et
pics à 7,37-7,47



40

Stade B : γ -lactone de l'acide 11 β -/4-(éthynylphényl) 17 β -hydroxy 3-oxo 19-nor-pregna-4,9-dièn-21-carboxylique.

45 On mélange 170 mg de γ -lactone de l'acide 3,3-éthylénedioxy 11 β -/4-(2-triméthylsilylénethynyl) phényl/ 5 α -hydroxy 19-nor-17 α -pregna-9-én-21-carboxylique obtenu au stade A, 3 cm³ de méthanol, ajoute à 20°C en 1 minute environ 0,35 cm³ de solution aqueuse 2N de soude, agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 0,5 cm³ de solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique, agite pendant 2 heures à 20°C, ajoute une solution aqueuse de bicarbonate de potassium, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, séche, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétone (93-7) et obtient 116 mg de produit recherché.

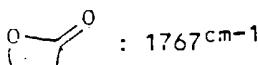
F = 120-130°C.

$[\alpha]_D = +97^\circ$ (c = 0,35% chloroforme).

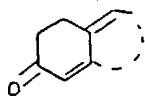
55 Spectre IR (chloroforme)

C≡C-H : 3306 cm⁻¹
C≡C : 2100 cm⁻¹

60



65



C=O : 1658cm⁻¹
C=C : 1603cm⁻¹.
aromatiques : 1557cm⁻¹ et 1500cm⁻¹.

5

Spectre UV (éthanol)
max. 242 nm ε = 20400 ;
max. 252 nm ε = 19500 ;
max. 300 nm ε = 15600.

10

Dichroïsme circulaire (éthanol)
219 nm Δε = + 6 ;
245 nm Δε = -18,5 ;
252 nm Δε = -20,2 ;
301 nm Δε = + 17 ;
349 nm Δε = - 0,7.

15

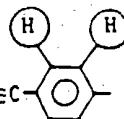
Spectre RMN (CDCl₃)

pic à 0,6 ppm : hydrogènes de 18-Me
pics à 4,4-4,49 ppm : hydrogènes en 11
pic à 5,84 ppm : hydrogènes en 4

20

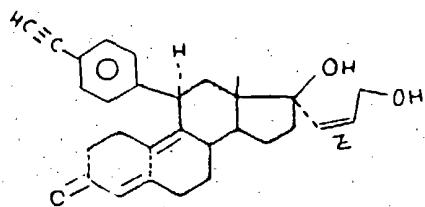
pics à 7,1 -7,19 ppm et } hydrogènes de H-C≡C-
pics à 7,41-7,5 ppm } hydrogènes en 4

25



30

En utilisant les procédés décrits ci-dessus dans la description et les exemples précédents, on a obtenu les produits suivants :



40

$$[\alpha]_D = +254 \pm 3 \text{ (c = 0,5% CHCl}_3)$$

45

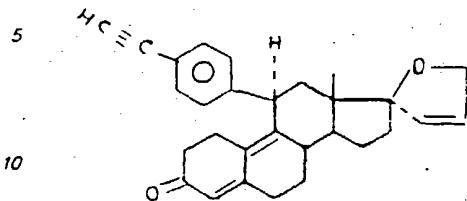
Spectre IR (CHCl₃)
OH libre : 3603cm⁻¹
associé : 3410cm⁻¹
-C≡C-H : 3302cm⁻¹
C=O conjugué : 1657cm⁻¹
C=C conjugué : 1602cm⁻¹
aromatiques : 1605cm⁻¹ et 1504cm⁻¹.

55

Spectre RMN (CDCl₃)
pic à 0,57 ppm : hydrogènes de 18-Me
pic à 3,06 ppm : hydrogènes de l'éthyne
pic à 4,37 ppm : hydrogènes en 11
pic à 5,78 ppm : hydrogènes en 4
pics à 7,11-7,41 ppm : hydrogènes aromatiques.

60

65



$\alpha / \alpha_D = +252 \pm 3 \text{ (c = 0,4\% CDCl}_3)$

15

Spectre IR (CHCl₃)

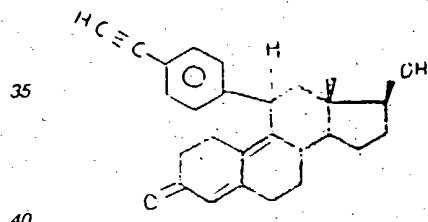
pas d'OH

-C≡C-H : 3302cm⁻¹20 cétone conjuguée : 1657cm⁻¹ et 1602cm⁻¹
région C-O-C : 1081cm⁻¹ et 1040cm⁻¹.Spectre RMN (CDCl₃)

pic à 0,56 ppm : hydrogènes de 18-Me

25 pic à 3,06 ppm : hydrogènes de l'éthyne
pic à 4,35 ppm : hydrogènes en 11
pic à 4,60 ppm : O-CH₂-
pic à 5,82 ppm : hydrogènes en 4
pics à 7,16-7,45 ppm : hydrogènes aromatiques.

30

Spectre RMN (CDCl₃)

pic à 0,416 ppm : hydrogènes de 18-Me

45 pic à 3,07 ppm : hydrogènes de l'éthyne
pic à 3,66 ppm : hydrogènes en 17
pic à 4,39 ppm : hydrogènes en 11
pic à 5,81 ppm : hydrogènes en 4
pics à 7,13-7,50 ppm : hydrogènes aromatiques.

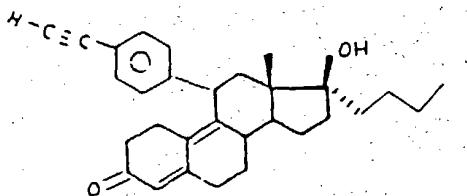
50

Spectre UV (EtOH)max. 244 nm $\epsilon = 21500$ max. 253 nm $\epsilon = 20700$ max. 302 nm $\epsilon = 19400$.

55

60

65



10

$$\alpha / \alpha_D = +209,5 \pm 3,5 (c = 0,5\% \text{ CHCl}_3)$$

15

Spectre RMN (CDCl₃)

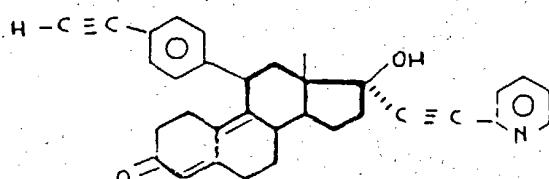
- pic à 0,52 ppm : hydrogènes de 18-Me
- pic à 0,95 ppm : hydrogènes du CH₃ de la chaîne
- pic à 3,07 ppm : hydrogènes de l'éthyne
- pic à 4,43 ppm : hydrogènes en 11
- pic à 5,81 ppm : hydrogènes en 4
- pics à 7,11-7,49 ppm : hydrogènes aromatiques.

20

Spectre UV (EtOH)

- max. 244 nm ε = 24300
- max. 253 nm ε = 23400
- max. 302 nm ε = 20700.

25



35

$$\alpha / \alpha_D = +25 \pm 1,5 (c = 0,5\% \text{ CHCl}_3)$$

40

Spectre RMN (CDCl₃)

- pic à 0,566 ppm : hydrogènes de 18-Me
- pic à 3,07 ppm : hydrogènes de l'éthyne
- pic à 4,45 ppm : hydrogènes en 11
- pic à 5,80 ppm : hydrogènes en 4
- pic à 8,64 ppm : hydrogènes H₆ de la pyrroline
- pics à 7,13-7,81 ppm : les autres hydrogènes aromatiques.

45

50

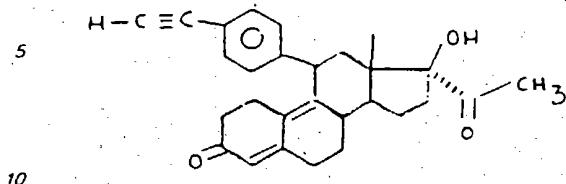
Spectre UV (EtOH)

- max. 243 nm ε = 40600
- infl. 252 nm
- max. 280 nm ε = 23100
- max. 287 nm ε = 24300
- max. 303 nm ε = 21300.

55

60

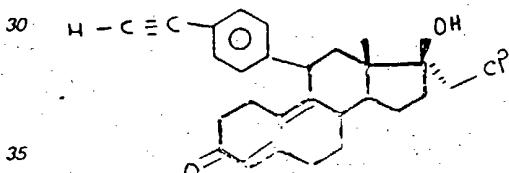
65



$$\alpha / \alpha_D = +217 \pm 4 \text{ (c = } 0,6\% \text{ CHCl}_3)$$

- 15 Spectre RMN (CDCl_3)
 pic à 0,588 ppm : hydrogènes de 18-Me
 pic à 2,33 ppm : hydrogènes du 20-Me
 pic à 3,07 ppm : hydrogènes de l'éthyne
- 20 pic à 4,33 ppm : hydrogènes en 11
 pic à 5,81 ppm : hydrogènes en 4
 pics à 7,13-7,49 ppm : hydrogènes aromatiques.

- 25 Spectre UV (EtOH)
 max. 243 nm $\epsilon = 23800$
 max. 253 nm $\epsilon = 22900$
 max. 300 nm $\epsilon = 21300$.



- 40 Spectre RMN (CDCl_3)
 pic à 0,60 ppm : hydrogènes de 18-Me
 pic à 3,07 ppm : hydrogènes de l'éthyne
 pics de 3,57 à 3,92 ppm : hydrogènes de CH_2Cl
 pic à 4,45 ppm : hydrogènes en 11
- 45 pic à 5,83 ppm : hydrogènes en 4
 pics à 7,12-8,63 ppm : hydrogènes aromatiques.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

- 50 Etude de l'activité des produits sur les récepteurs hormonaux.

Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine.

Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 ug d'estadiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés ; les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 50 cm³ de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubés à 0°C pendant un temps (t), avec une concentration constante (T) de Produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregnadien-3,20-dioné) en présence de concentrations croissantes ($10 - 2500 \cdot 10^{-9}\text{M}$) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat.

Des rats mâles Sprague Dawley EOOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogénéisés à 0°C dans un tampon Tris

10 mM, saccharose 0.25 M, dithiothreitol 2 mM, HCl pH 7.4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 cm³ de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105'000 x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0 - 2500. 10⁻⁹M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon dextran.

5

Calcul de l'affinité relative de liaison

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée ! en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et ! en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

10

On détermine la droite d'équation

$$I_{50} = \frac{B_{\max} + B_{\min}}{2}$$

15

B_{\max} = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

20

B_{\min} = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500.10⁻⁹M).

25

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50% la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation

$$ARL = \frac{(CH)}{(CX)}$$

30

Les résultats obtenus sont les suivants :

35

Produit de l'exemple	Temps d'incubation à 0°C	Progestogène		Glucocorticoïde	
		2 H	24 H	4 H	24 H
Produit de l'exemple 3	44	167	107	124	
Produit de l'exemple 4	41	124	65	57	
Produit de l'exemple 5	51	325	84	153	
Produit de l'exemple 8	38	285	175	233	

60

Conclusion

Les produits étudiés et plus particulièrement les produits des exemples 3, 4, 5 et 8 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène.

65

Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent présenter un activité agoniste au

antagonite des glucocorticoïdes et des progestogènes.

Activité antiglucocorticoïde:

La technique utilisée découlle de la méthode décrite par Daune et Coll dans Molecular Pharmacology 13, 948-955 (1977) "The relationship between glucocorticoid structure and effects upon thymocytes", pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrenalectomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif renfermant $5 \cdot 10^{-8}$ M de dexaméthasone, en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant 1 heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5%, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoïdes et, en particulier la dexaméthasone, provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits testés et, plus particulièrement, les produits des exemples 4, 5 et 8 s'opposent à cet effet.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Produit de l'exemple	$5 \cdot 10^{-8}$ Dexaméthasone + Produit testé	% d'inhibition de l'effet de la Dexaméthasone
	10^{-8} M	46
4	10^{-7} M	71
	10^{-6} M	99
	10^{-8} M	47
5	10^{-7} M	84
	10^{-6} M	*
8	10^{-8} M	7
	10^{-7} M	37
	10^{-6} M	77

* A la dose de 10^{-6} M, l'inhibition de l'effet de la dexaméthasone a été totale.

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisés seuls, les produits testés ne provoquent aucun effet du type glucocorticoïde.

Conclusion:

Les produits étudiés présentent une activité antiglucocorticoïde très marquée, tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

Activité abortive chez la ratte:

On détermine le Jour J 1 de la gestation par la présence de spermatozoïdes dans les frottis vaginaux. Au Jour J 9 de la gestation, on administre le produit par voie orale en suspension dans la carboxyméthyl cellulose contenant 0,5% de Tween.

Les animaux sont sacrifiés 72 heures après le traitement et l'utérus est examiné pour déterminer l'état de

gestation.

On constate un avortement complet sur tous les animaux du groupe avec les produits des exemples 3, 4, 5 et 8 administrés à la dose de 3 mg/kg.

Compositions pharmaceutiques

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 5 50 mg
 - Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium) 10
 q.s. pour un comprimé terminé à 120 mg.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

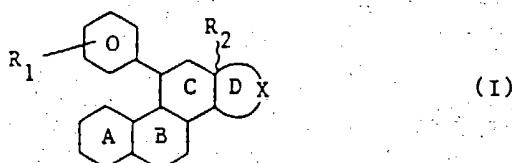
55

60

65

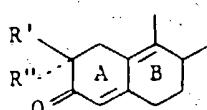
Revendications

1.- Les produits de formule I :



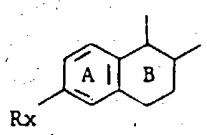
dans laquelle R₁ représente un radical alkynyle ayant de 2 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, halogène, trialkylsilyle, alkoxy, alkylthio, dialkylamino et oxo, R₂ représente un radical alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone, les cycles A et B ont l'une des structures suivantes :

a/. soit A et B représentent le groupement :



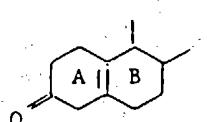
dans lequel R' et R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

b/. soit A et B représentent le groupement :

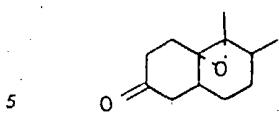


dans lequel Rx représente un atome d'hydrogène ou un groupement ORe dans lequel Re représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical acyle ;

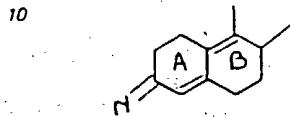
c/. soit A et B représentent le groupement :



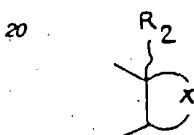
d/. soit A et B représentent le groupement :



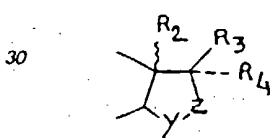
e/. soit A et B représentent le groupement :



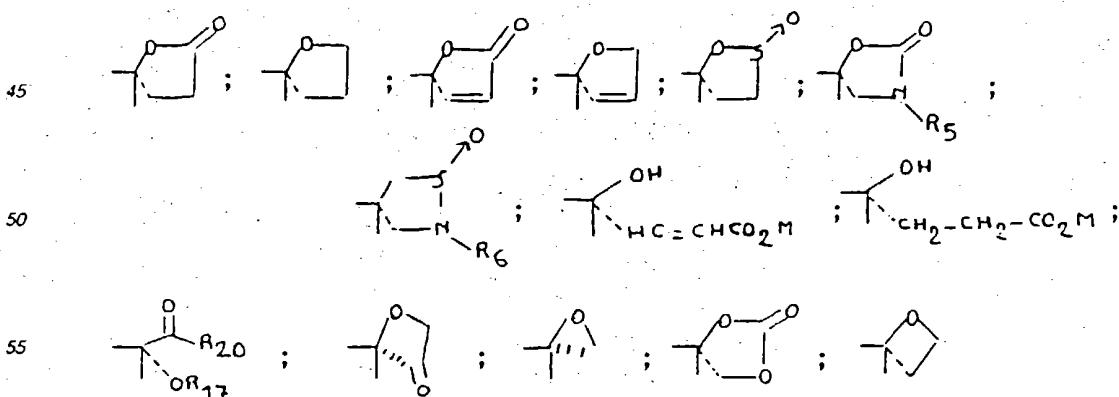
15 dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 15 atomes de carbone ;
- le groupement de formule :



25 représente :
a/. soit :

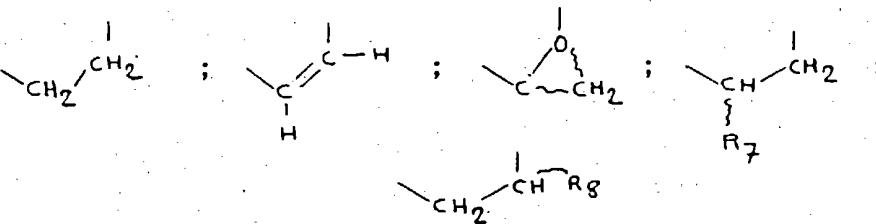


35 dans lequel R₃ et R₄ identiques ou différents représentent ou bien un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle éventuellement acylé ou éthérifié, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone ou un radical aryle, aralkyle, aralkényle ou aralkynyle, carbo ou hétérocyclique, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkoxy et alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone, les atomes d'halogène et le radical dialkylamino, ou bien R₃ et R₄ forment ensemble l'un des radicaux suivants :



60 dans lesquels R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone. M représente un atome d'hydrogène, de sodium, de potassium ou de lithium. R₂₀ représente un radical alkyle éventuellement substitué et R₁₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle. Y et Z représentent les groupements suivants :

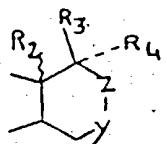
0 245 170



5

10

dans lesquels R₇ et R₈ représentent un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;
b/. soit :

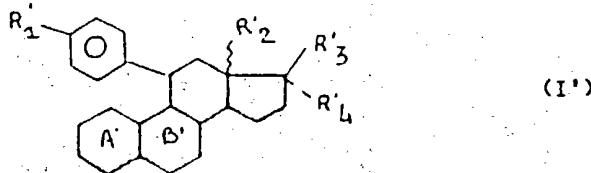


15

20

dans lequel R₃, R₄ et Y-Z ont les définitions indiquées précédemment, les traits ondulés signifient que les substituants R₂, R₇ et R₈ peuvent se trouver dans l'une ou l'autre des configurations possibles, ainsi que les sels d'addition des produits de formule I avec les acides et les bases.

2.- Les produits de formule (I') :



30

35

dans laquelle R'1 représente un radical alkynyle ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxy, halogène ou triméthylsilyle ; R'2 représente un radical méthyle ou éthyle, R'3 et R'4 représentent un radical hydroxyle éventuellement acylié, ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle ou halogène, ou R'3 et R'4 forment ensemble un radical

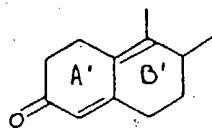
40



45

les cycles A' et B' ont l'une des structures suivantes :

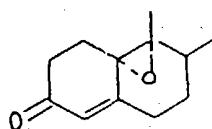
a/. soit A' et B' représentent le groupement :



50

55

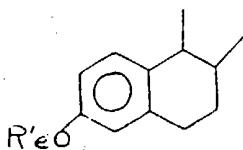
b/. soit A' et B' représentent le groupement :



60

c/. soit A' et B' représentent le groupement :

65



dans lequel R'e représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

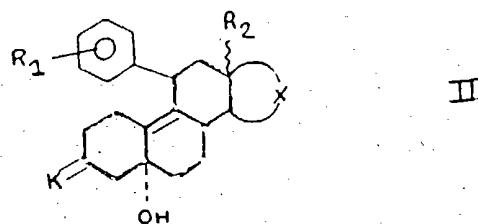
10 - Les produits de formule I telle que définie à la revendication 2 dans laquelle R₁ représente un radical $-C\equiv C-R_{11}$ dans lequel R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou triméthylsilyle. R'₃ et R'₄ sont choisis parmi les radicaux hydroxyle, acétoxy, éthyne et propynyle éventuellement substitués par un halogène ou par un hydroxyle, propyle et propényle éventuellement substitués par un hydroxyle, ou R'₃ et R'₄ forment ensemble le radical :



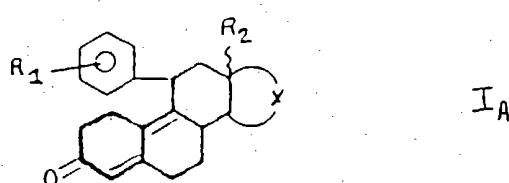
20 - Les produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1 dont les noms suivent :

- La 11β -(4-éthyphényle) 17β -hydroxy 17α -(1-propynyl) estra 4,9-diène 3-one,
- La 11β -(4-éthyphényle) 17α -allyl 17β -hydroxy estra 4,9-diène 3-one,
- La 17α -(chloroéthyne) 11β -(4-éthyphényle) 17β -hydroxy estra 4,9-diène 3-one,
- La 17α -(chloroéthyne) 9α , 10α -époxy 11β -(4-éthyphényle) 17β -hydroxy estr-4-ène 3-one.

25 - Procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule II :

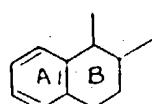


40 dans laquelle K représente une fonction cétone bloquée. R₁ et R₂ et X ont la signification indiquée ci-dessus, à l'action d'un réactif de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone pour obtenir un produit de formule IA :

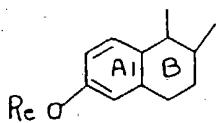


50 produit de formule IA que l'on soumet éventuellement :

- a/. soit à l'action d'un agent réducteur, puis à un agent d'aromatisation acide pour obtenir un produit de formule Ib₁ dans laquelle A et B représentent le groupement :



60 - b/. soit à l'action d'un agent d'aromatisation, puis de saponification puis éventuellement à un réactif d'alkylation ou d'acylation pour obtenir un produit de formule Ib₂ dans laquelle A et B représentent le groupement :

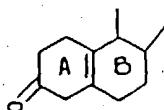


5

dans laquelle Re a la signification indiquée ci-dessus :

- c/. soit à l'action d'un agent réducteur pour obtenir un produit de formule I_E dans laquelle A et B représentent le groupement :

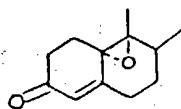
10



15

- d/. soit à l'action d'un agent d'oxydation pour obtenir les produits de formule I_D dans laquelle A et B représentent le groupement :

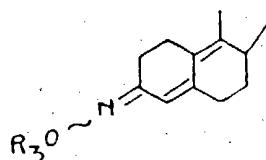
20



25

- e/. soit à l'action de l'hydroxylamine NH₂OH libre ou bloquée sous forme NH₂OR'₃ dans laquelle R'₃ représente un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle ayant de 7 à 15 atomes de carbone pour obtenir les produits de formule I_E dans laquelle A et B représentent le groupement :

30



35

et produits de formule I_A, I_{B1}, I_{B2}, I_C, I_D et I_E que l'on soumet éventuellement à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

40

6.- Procédé selon la revendication 5 de préparation des produits de formule générale I comportant un radical acyloxy caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule générale I_A, I_{B1}, I_{B2}, I_C, I_D ou I_E comportant un radical hydroxy libre par un dérivé d'un acide carboxylique.

45

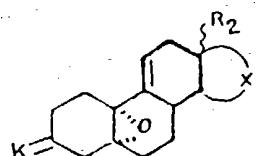
7.- Procédé selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que le produit de départ de formule II est préparé :

45

- soit en soumettant un produit de formule III :

(III)

50



à l'action d'un produit choisi dans le groupe formé par les produits de formule

55

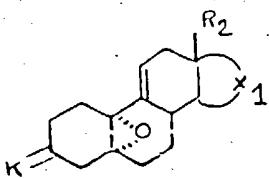


60

dans lesquelles R₁ a la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux :

- soit en soumettant un produit de formule IV :

65



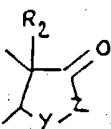
(IV)

dans laquelle le groupement de formule

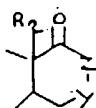


représente :

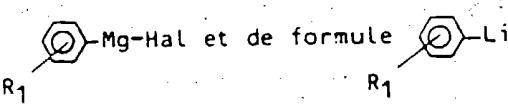
Top 3



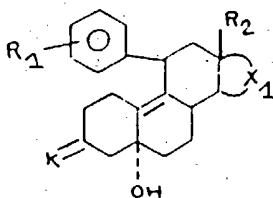
- soit



dans lesquels R₂, Y et Z ont la signification indiquée ci-dessus à l'action d'un produit choisi dans le groupe formé par les produits de formule

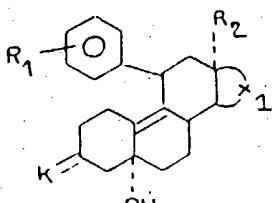


dans lesquelles R₁ et Hal ont les significations indiquées précédemment, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir un produit de formule V_A:



(V_o)

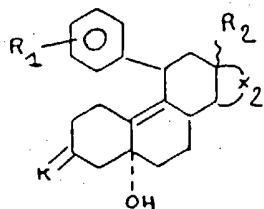
produit de formule V_A que l'on soumet éventuellement à l'action d'un rayonnement ultra-violet pour obtenir un produit de formule V_B .



(y_n)

65 produits de formules V_A ou V_B que l'on soumet à l'une des réactions suivantes :

a/ ou bien l'on soumet un produit de formule VA ou VB à l'action d'un produit de formule H-C=C-CH₂-O-Gp dans lequel Gp représente un groupement protecteur du radical hydroxyle pour obtenir un produit de formule VI :



(VI)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

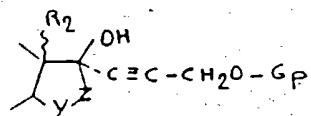
65

dans laquelle

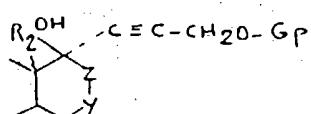


représente :

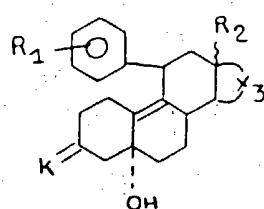
- soit



- soit



produit de formule VI que l'on soumet à un agent de réduction, puis à un agent de déprotection du radical hydroxyle pour obtenir un produit de formule VII :



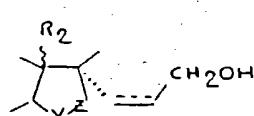
(VII)

dans laquelle

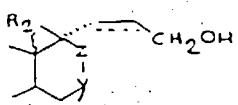


représente :

- soit



- soit



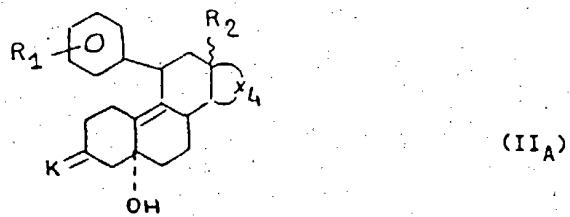
5

le trait pointillé indiquant la présence éventuelle d'une seconde liaison E ou Z entre les carbones qui le portent et produits de formule VII que l'on soumet :

10

- soit à un réactif d'oxydation pour obtenir un produit de formule II_A

15

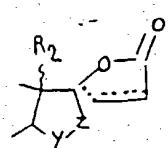


20

dans laquelle X₄ représente :

- soit

25



30

- soit

35

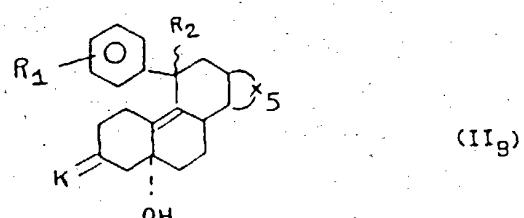


40

dans lequel le trait pointillé indique la présence éventuelle d'une seconde liaison entre les carbones qui le portent :

- soit l'on soumet le produit de formule VII à un réactif de cyclisation pour obtenir un produit de formule II_B

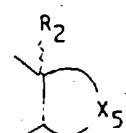
45



55

dans laquelle

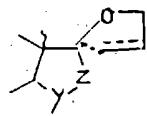
60



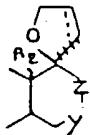
représente :

- soit

65



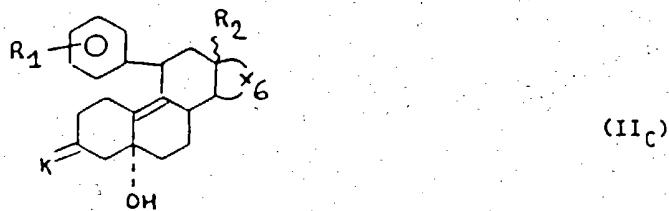
- soit



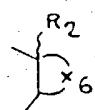
dans lequel le trait pointillé indique la présence éventuelle d'une seconde liaison entre les carbones qui le portent.

b/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B d'abord à l'action d'un réactif de formation de l'oxiranane, puis à l'action d'un produit de formule $CH_3-s-Alk_2$

dans laquelle Alk_2 représente un radical alkyle ayant de 3 à 5 atomes de carbone et enfin à l'action d'un réactif de cyclisation pour obtenir un produit de formule IIc :

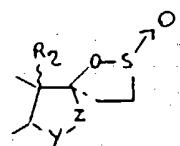


dans laquelle :

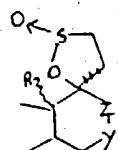


représente :

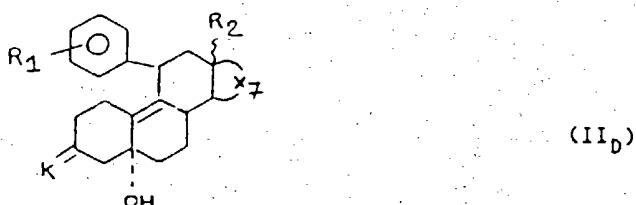
- soit



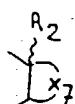
- soit



c/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B d'abord à l'action d'un réactif de formation de l'oxiranane, puis à l'action d'une alkylamine de formule H_2NR_5 . R_5 ayant la signification indiquée ci-dessus. Enfin à l'action d'un dérivé de l'acide carbonique pour obtenir un produit de formule IIp :

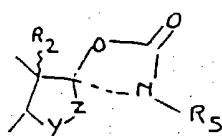


dans laquelle

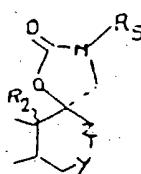


représente :

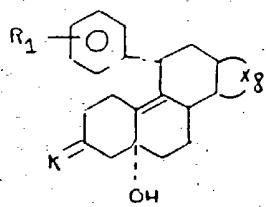
- - soil



- soit

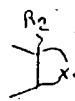


d/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B d'abord à l'action d'un réactif de formation de l'oxiranne, puis à l'action d'une alkylamine de formule H_2NR_5 , enfin à l'action du chlorure de thionyle pour obtenir un produit de formule II_E :



(II_E)

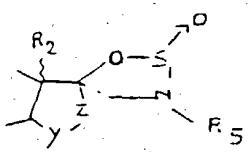
dans laquelle



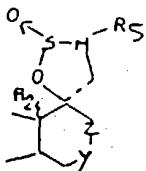
représente :

- soit

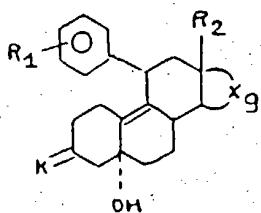
0 245 170



- soit

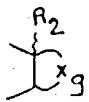


e/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B à l'action d'un organomagnésien ou d'un organolithien pour obtenir un produit de formule II_F :



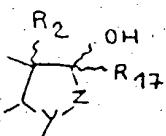
(II_F)

dans laquelle :

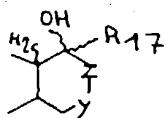


représente :

- soit



- soit :

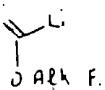


dans lesquels R₁₇ représente un radical alkyle, alkényle, alkynyle, ayant au plus 8 atomes de carbone ou un radical aryle, aralkyle, aralkényle ou aralkynyle carbo ou hétérocyclique éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkoxy ou alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou halogène.

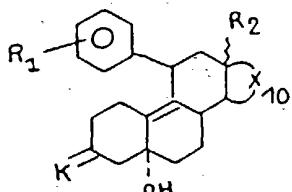
f/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B :

- soit à l'action d'un agent de cyanuration, puis à un agent de protection de la fonction hydroxy, puis enfin à l'action d'un magnésien ou d'un lithien,

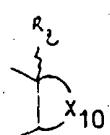
- soit à l'action d'un lithien de formule



dans laquelle Alk₁ représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, puis à l'action d'une base et d'un acide pour obtenir un produit de formule II_G

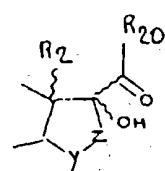
(II_G)

dans laquelle

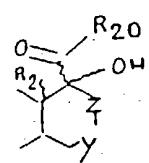
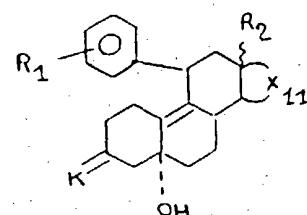


représente :

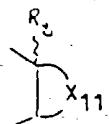
- soit



- soit

dans laquelle R₂₀ représente un radical alkyle éventuellement substitué produit que l'on soumet éventuellement à l'action d'un réactif d'acylation,g/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B à l'action d'un halogénure de triméthylsulfonium ou du produit de formules CH₂OSO₃(CH₃)₂ en présence d'une base forte pour obtenir un produit de formule II_H
(II_H)

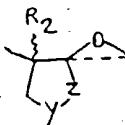
dans laquelle



5

représente :

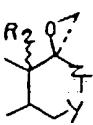
- soit



10

15

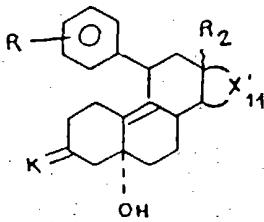
- soit



20

et produit de formule IIH que l'on soumet éventuellement à l'action du produit de formule $\text{CH}_2-\text{S}+-(\text{CH}_3)_2$ pour obtenir un produit de formule $\text{II}'\text{H}$:

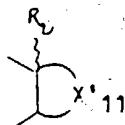
25

 $(\text{II}'\text{H})$

30

35

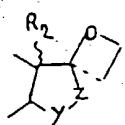
dans laquelle



40

représente :

- soit



45

50

- soit

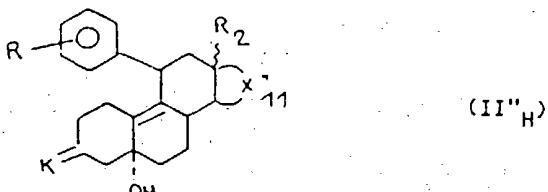


55

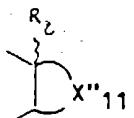
60

et produit de formule IIH que l'on soumet éventuellement d'abord à une hydrolyse alcaline, puis à l'action d'un produit de formule $\text{Hal}-\text{CO}_2\text{Alk}_g$ dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Alk_g représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et enfin à l'action d'un carbonate de dialkyle pour obtenir un produit de formule $\text{II}''\text{H}$:

65



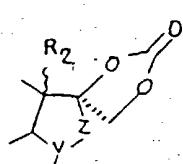
10 dans laquelle



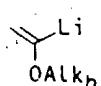
représente :
- soit



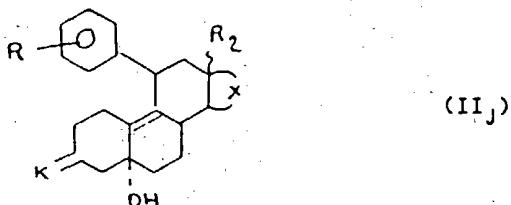
- soit



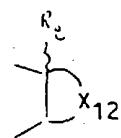
h/ ou bien l'on soumet un produit de formule V_A ou V_B à l'action d'abord d'un lithien de formule



45 dans lequel Alk_n représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, puis à l'action d'un réactif d'halogénéation, puis enfin à l'action d'une base pour obtenir un produit de formule II :

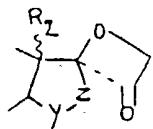


dans laquelle



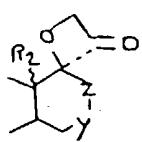
65 **repräsentiert**

- soit



5

- soit



10

15

8.- A titre de médicaments, les produits de formule générale I telle que définie à la revendication 1 pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

20

9.- A titre de médicaments, les produits de formule générale I telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 ou 3 pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

10.- Les compositions pharmaceutiques renfermant, comme principe actif, au moins un médicament défini à l'une des revendications 8 ou 9.

25

30

35

40

45

50

55

60

65



**Office européen
des brevets**

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Número de la demanda

EP : 87 40 1018

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE int. 2-4		
			C	O	J
A	EP-A-0 057 115 (ROUSSEL-UCLAF)	1-3,5 8-10	C 07	J	1/00
	* Revendications *		C 07	J	5/00
	---		C 07	J	7/00
A	WO-A-8 303 099 (ROUSSEL-UCLAF)	1-3,5 8-10	C 07	J	9/00
	* Revendications *		C 07	J	21/00
	---		C 07	J	41/00
A	FR-A-2 377 418 (ROUSSEL-UCLAF)	1-3,5 8-10	C 07	J	43/00
	* Revendications *		C 07	J	51/00
	---		C 07	J	63/00
A	EP-A-0 104 387 (SCHERING AG)	1-3,5 8-10	C 07	J	71/00
	* Revendications *		A 61	K	31/565
	---		A 61	K	31/57
	-----		A 61	K	31/575
			A 61	K	31/58
			A 61	K	31/59
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES int. C 1-1		
			C 07	J	1/00
			C 07	J	21/00
			C 07	J	7/00
			C 07	J	71/00
			C 07	J	51/00
			C 07	J	63/00

Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications

Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE	30-07-1987	HENRY J.C.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

- X particulièrement pertinent à lui seul
 - Y particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
 - A arrière-plan technologique
 - O divulgation non écrite
 - P document intercalaire

- T théorie ou principe à la base de l'invention
 - E document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
 - D cité dans la demande
 - L cité pour d'autres raisons
 - 8 membre de la même famille, document correspo